

**Über bicyclische Ketale
mit Spiran-Struktur**

Horst Rauhut

Über bicyclische Ketale mit Spiran-Struktur

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Horst R a u h u t

aus

Düsseldorf

Oktober 1958

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. H. Stetter
2. Prof. Dr. R. Huising

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1958

Meiner lieben Mutter

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. H. Stetter

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von September 1955 bis Oktober 1958 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Stetter, danke ich für seine stete Hilfe und grosszügige Förderung sowie für die Gewährung vorzüglicher Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Weiterhin gilt mein Dank allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, nicht zuletzt der Firma Henkel u. Cie in Düsseldorf, die mich in vorbildlicher Weise unterstützt hat. Herrn Dr. H. van Raay möchte ich für die Herstellung der Infrarot-Spektren und Herrn Chem. Ing. R. Grützner für die Anfertigung zahlreicher Mikroanalysen meinen besonderen Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil:

A. Einführung	1
B. Eine neue allgemein anwendbare Methode zur Herstellung von aliphatischen Spiroketalen	2
I. Die bisher bekannten Spiroketale	2
1. Oxeton und Derivate	2
a) Synthese aus γ -Lactonen	2
b) Synthese aus γ -Furylalkanolen	4
2. Dispiroketale und Anhydroketosen	5
a) 1, 7, 10, 15-Tetraoxadispiro-[5, 2, 5, 2]-hexadekan und Dianhydride der D-Fructose und der L-Sorbose	5
b) 1, 6, 9, 13-Tetraoxadispiro-[4, 2, 4, 2]-tetradekan und D-Fructofuranosedianhydrid	6
3. Steroidsaponine	7
4. Aromatische Spiropyraninderivate	7
II. Durchführung der Synthese aliphatischer Spiroketale	10
1. Herstellung der als Ausgangsmaterial dienenden Ketodicarbonsäuren	10
2. Herstellung der Ketodicarbonsäurediäthylester	12
3. Herstellung der Ketaldicarbonsäurediäthylester	12
4. Herstellung der Ketaldiole	13
5. Umketalisierung der Ketaldiole	14
III. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Spiroketale	16
1. Die ω, ω' -Dibromketone	16
2. Die Molrefractionen	16
3. Die Infrarotspektren	17
IV. Anwendungsbereich und Grenzen der Methode	18
1. Heptantriol-1, 4, 7	19
2. 1, 4, 7, 10-Tetraoxaspiro-[5, 5]-undekan-5, 11-dion	19
3. Versuche mit o, o'-Benzophenondicarbonsäureester	20
C. Versuche zur Synthese von ω, ω' -Dihydroxy- α -Diketonen	21
1. Acyloinkondensationen mit γ -Phenoxybuttersäureäthylester, γ -Benzyloxybuttersäureäthylester und γ -Butyrolacton	22
2. Kondensationsversuche mit Glyoxylsäureesterhalbacetal	23

3. Versuche mit 1,1'-Dihydroxy-1,1'-Dicyclopentyl	23
4. Hexantetracarbonsäure-1,3,4,6	23
5. Japp-Klingemann-Reaktionen mit β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1-)- propionsäure	24
6. Nitrosierende Spaltung von β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1-)- propionsäure	25
7. Hydrolyseversuche mit γ -Oximino- δ -Ketoazelaensäure	26

Experimenteller Teil:

A. Die Synthese der Spiroketale	29
I. Die Darstellung der Ketodicarbonsäuren	29
1. Synthese und Reaktionen der Vorprodukte	29
a) Darstellung der Mono-(p-Nitrophenyl)-hydrazons der $\Delta^{2,3}$ -5,6-Diketosebacinsäure	30
b) Darstellung von Heptantriol-1,4,7	31
2. Darstellung der Ketodicarbonsäuren aus Dihydroresorcin- derivaten	31
a) Darstellung von γ -Ketokorksäure	31
b) Darstellung von δ -Ketoazelaensäure	32
c) Darstellung von δ -Ketosebacinsäure	32
II. Die Darstellung der Ketodicarbonsäurediäthylester	32
1. Darstellung von β -Ketopimelinsäurediäthylester	32
2. Darstellung von γ -Ketopimelinsäurediäthylester	33
3. Darstellung von β -Ketokorksäurediäthylester	33
4. Darstellung von γ -Ketokorksäurediäthylester	33
5. Darstellung von δ -Ketoazelaensäurediäthylester	33
6. Darstellung von δ -Ketosebacinsäurediäthylester	33
III. Die Darstellung der Ketaldicarbonsäurediäthylester	34
1. Darstellung von β -Ketopimelinsäurediäthylesteräthylenketal	34
2. Darstellung von γ -Ketopimelinsäurediäthylesteräthylenketal	34
3. Darstellung von β -Ketokorksäurediäthylesteräthylenketal	35
4. Darstellung von γ -Ketokorksäurediäthylesteräthylenketal	35
5. Darstellung von δ -Ketoazelaensäurediäthylesteräthylenketal	35
6. Darstellung von δ -Ketosebacinsäurediäthylesteräthylenketal	36
IV. Die Darstellung der Ketaldiole	36
1. Darstellung von Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal	36
2. Darstellung von Heptandiol-1,7-on-4-äthylenketal	37

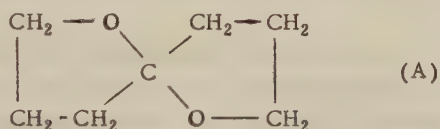
3. Darstellung von Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal	37
4. Darstellung von Oktandiol-1,8-on-4-äthylenketal	37
5. Darstellung von Nonandiol-1,9-on-5-äthylenketal	38
6. Darstellung von Dekandiol-1,10-on-5-äthylenketal	38
V. Die Darstellung der Spiroketale	38
1. Darstellung von 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan	38
2. Darstellung von 1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan	39
3. Darstellung von 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan	40
4. Darstellung von 1,7-Dioxaspiro-[5,6]-dodekan	40
5. Die Infrarotspektren und allgemeinen Eigenschaften der Spiroketale	41
6. Die Umketalisierung von Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal und Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal	42
VI. Die Darstellung der Dibromketone	43
1. Darstellung von 1,8-Dibromoktan-4-on	43
2. Darstellung von 1,9-Dibromnonan-5-on	43
3. Darstellung von 1,10-Dibromdekan-5-on	44
VII. Ein neues Ketal des Mesoxalsäurediäthylesters und Versuche zur Darstellung aromatischer Spiroketale	44
1. Darstellung von 1,4,7,10-Tetraoxaspiro-[5,5]-undekan-5,11- dion und Lithiumalanatreduktion des Spiroketalesters	44
2. Darstellung von o.o'-Dihydroxy methylbenzhydrol	46
3. Darstellung von o.o'-Dihydroxy methyl-Phenylbenzylcarbinol	48
B. Synthesenansätze für ω, ω'-Dihydroxy-α-Diketone	49
1. Acyloinkondensationsversuche mit γ -Phenoxybuttersäure- äthylester	49
2. Acyloinkondensationsversuche mit γ -Benzyloxybuttersäure- äthylester	49
3. Acyloinkondensationsversuche mit γ -Butyrolacton	50
4. Kondensationsversuche mit Glyoxylsäureesterhalbacetal	50
5. Versuche zur Darstellung des Hypochlorits von 1,1'-Dihydroxy- 1,1'-Dicyclopentyl	51
6. Darstellung der Hexantetracarbonsäure-1,3,4,6	51
7. Darstellung von γ, δ -Diketoazelainsäure- γ -mono-(p-Nitro- phenyl)-hydrazon	52
8. Darstellung und Verseifung des Mono-(p-Aminophenyl)-hydra- zons	54
9. Darstellung der γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure	54

	Seite
10. Darstellung des Dioxims der γ, δ -Diketoazelainsäure	55
11. Versuche zur Darstellung des Diäthyl- und Dimethylesters der γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure	56
12. Oximhydrolyseversuche mit γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure	57
13. Darstellung von γ, δ -Diketoazelainsäurediäthylester	57
14. Trennung und Identifizierung der Spaltprodukte Bernstein- säure und Glutarsäure	58
15. Hydrolyse von Lävulinsäureoxim	60
Literaturverzeichnis	61

THEORETISCHER TEIL

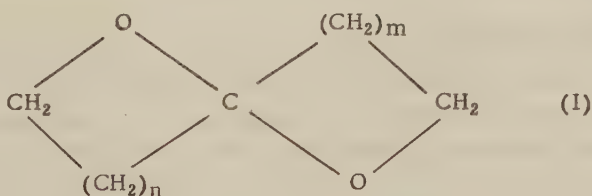
A. Einführung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und Untersuchung neuer cyclischer Ketale. In der Literatur sind vereinzelt Spiroketale beschrieben, von denen Oxeton (A) das bekannteste ist.



Für difuranoide Ketale dieses Typs existieren spezielle Darstellungsverfahren. Eine allgemeine Methode, die zur Synthese von Spiroketalen verschiedener Ringgrösse geeignet ist, fehlt bisher.

Das Ziel der Arbeit besteht darin, solche Dioxaspirane (I) nach einem einfachen, allgemein anwendbaren Weg zu synthetisieren und ihre Stabilität in Abhängigkeit von der Ringgrösse zu untersuchen.



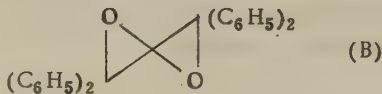
B. Eine neue allgemein anwendbare Methode zur Herstellung von aliphatischen Spiroketalen

L. Die bisher bekannten Spiroketale

Bei näherem Literaturstudium zeigt sich, dass aliphatische Monoketodiole noch nie in Substanz dargestellt worden sind. Immer wenn ihr Auftreten zu erwarten war, entstanden unter Wasserabspaltung Spiroketale.

Im Gegensatz dazu lassen sich aromatische Ketodiole vom Typ des Disalicylidenketons fassen. Durch leichtes Erwärmen gehen sie allerdings schon in Spiropyran-Derivate über.

Als Dioxaspiran mit kleinstem Ring findet man in der Literatur (1) das Tetraphenyl-Derivat des α, α' -Spirobisäthylenoxyds (B), das aus Tetraphenylallen durch Oxydation mit Chromtrioxyd oder über die Stufe eines Nitrosits zugänglich ist. Die Verbindung färbt sich mit konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte violett, in der Wärme braun. Ähnlich verhalten sich die später zu besprechenden Spiroketale bei der Behandlung mit Halogenwasserstoff. Sieht man von dieser Gemeinsamkeit ab, so dürfte die Verbindung ihrer Natur entsprechend als Spirobisepoxyd aufzufassen sein.

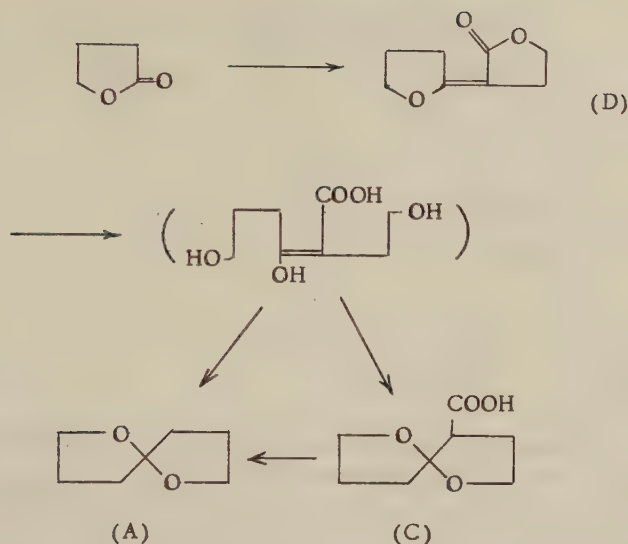


1. Oxeton und Derivate.

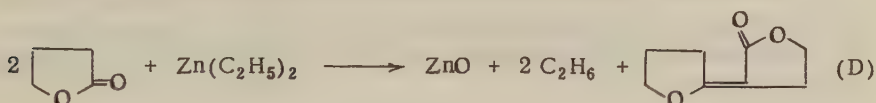
1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan, das sogenannte Oxeton, ist ein Spiroketal, dem als Ketodiol 1,7-hydroxyheptan-4-on zugrunde liegt. Für das genauer untersuchte Dioxaspiran werden zwei grundsätzlich verschiedene Synthesemöglichkeiten beschrieben.

a) Synthese aus γ -Lactonen.

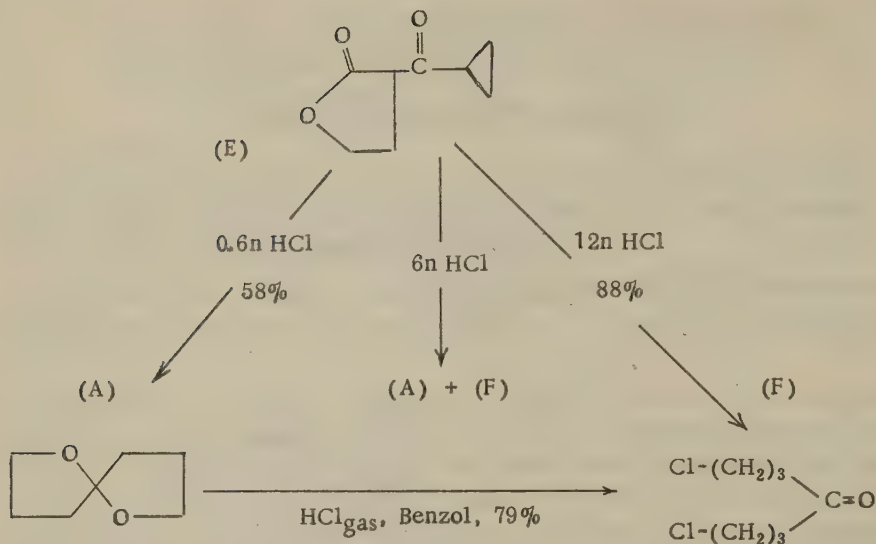
Oxeton (A) wurde erstmalig von R.FITTIG (2) 1892 aus γ -Butyrolacton dargestellt, das mit Natriumäthylat umgesetzt worden war. Schon zwei Jahre vorher erhielt er (3) aus γ -Valero-, γ -Capro- und γ -Isocaprolacton substituierte Oxetone. Die Bildung dieser Ketale ist so zu deuten, dass zunächst ein Dilacton entsteht, bei dessen saurer Hydrolyse die Zwischenstufe einer β -Ketocarbonsäure durchlaufen wird, die sich unter Decarboxylierung spontan intramolekular ketalisiert. Die Geschwindigkeit der Ketalisierung kann grösser als die der Decarboxylierung sein. Wenn man alkalisch hydrolysiert und vorsichtig ansäuert, erhält man Oxetoncarbonsäure (C), die thermisch oder hydrolytisch leicht Kohlendioxyd abspaltet.



E. GRANICHSTÄDTEN u. F. WERNER (4) stellten Oxeton nach einem abgewandelten Verfahren her. Sie gewannen das Zwischenprodukt Dibutolacton (D) durch Einwirkung von Zinkdiäthyl auf γ -Butyrolacton gemäss folgendem Bruttoschema:

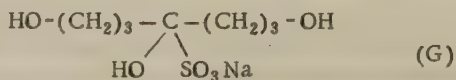


Diese frühen Arbeiten sind in neuerer Zeit von H. HART u. O. E. CURTIS (5) ergänzt worden. Die genannten Autoren fanden, dass α -Cyclopropancarbonyl- γ -Butyrolacton (E) beim Behandeln mit Salzsäure je nach der verwendeten Konzentration Oxeton, 1,7-Dichlorheptan-4-on (F) oder ein Gemisch beider Verbindungen ergab, nicht aber das von ihnen erwartete Dicyclopropylketon. Das für ein Ketal erstaunliche Resultat liegt in der beobachteten Säurestabilität. Noch in 6n Salzsäure bleibt Oxeton teilweise unverändert erhalten. Das Ketodiol bildet sich nicht. Ferner wird eine Methode beschrieben, 1,7-Dichlorheptan-4-on direkt aus γ -Butyrolacton herzustellen. Wie bei der Oxetonsynthese von R. FITTIG ist hier als Zwischenstufe Dibutolacton anzunehmen.



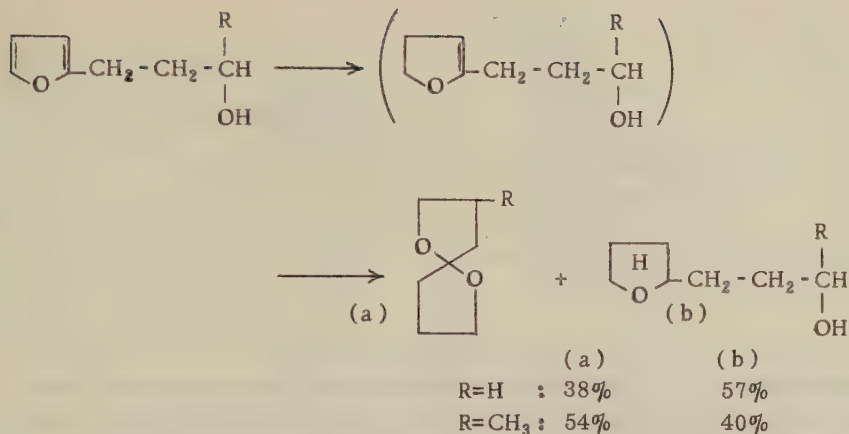
Schon R.FITTIG (2, 3) beschreibt die Ringöffnung des Ketals mit rauchender Bromwasserstoffsäure. Er erhielt durch Kochen mit Wasser das Oxetonsystem zurück. Später wird diese Ketalauftrennung mit Halogenwasserstoff noch öfter zur Erhaltung der Oxetonstruktur herangezogen (5, 6, 7, 8), so von C.MANNICH und P.SCHUMANN (6) bei tricyclischen Oxeton-Derivaten.

Eine andere Art der Ringöffnung deutet R.FITTIG (3) an. Mit Natriumbisulfit isolierte er die Sulfitadditionsverbindung (G) aus Oxeton. Bei Behandlung mit Soda erhielt er die Ausgangssubstanz zurück. In (G) ist das sonst nicht erhältliche Dihydroxyketon fixiert.



b) Synthese aus γ -Furylalkanolen.

Als erste erhielten H.E.BURDICK u. H.ADKINS (7) 1934 durch katalytische Hydrierung von Furalacrolein bei 160° in 25proz. Ausbeute Oxeton. K.ALEXANDER, L.S.HAFNER u. L.E.SCHNIEPP stellten 1951 aus γ -(2-Furyl)-alkanolen neben Tetrahydrofurylalkanolen Oxeton-Derivate her; sie benutzten Nickel auf Kieselerde oder Kupferchromit als Katalysatoren bei ca. 100°. (8)

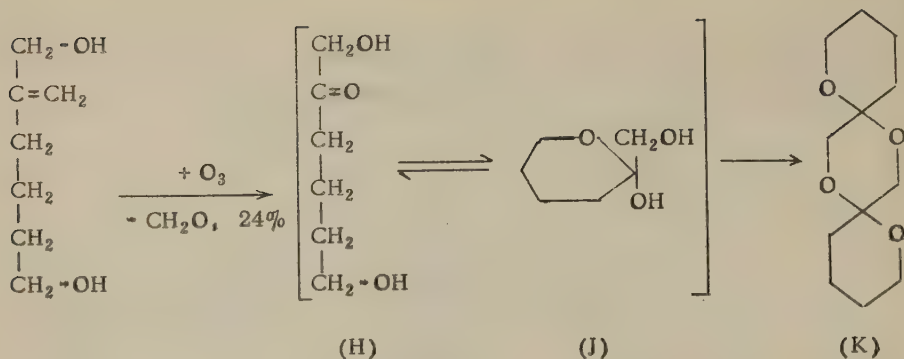


Ab 1953 findet man diese Arbeiten von russischen Autoren fortgeführt. A.A. PONOMAREV und seine Mitarbeiter stellen verschiedene Oxetone neben Tetrahydrofurylalkanolen je nach den Reaktionsbedingungen in Ausbeuten von 3,5-71,5% her. Hier findet man auch den ersten Hinweis auf die optische Aktivität der Oxetone, die auf reiner Molekülasymmetrie beruht. Bei Verwendung von Nickel, auf optisch aktivem Quarzpulver niedergeschlagen, soll sogar eine beschränkte asymmetrische Synthese möglich sein, doch liegen die gemessenen Drehwerte in der Größenordnung von nur 0.05⁰, können deshalb angefochten werden. (9-13)

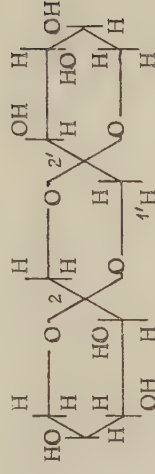
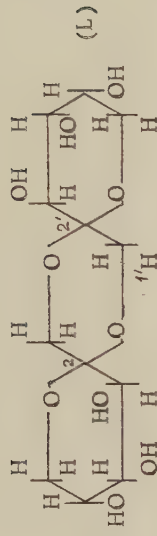
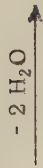
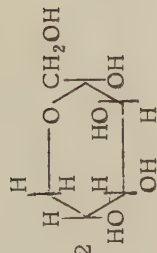
2. Dispiroketale und Anhydroketosen.

a) 1,7,10,15-Tetraoxadispiro-[5,2,5,2]-hexadekan und Dianhydride der D-Fructose und der L-Sorbose.

In einer Arbeit von L.N.OWEN u. A.G.PETO (14) aus dem Jahre 1956 wird die Ozonolyse von 2-Methylenhexan-1,6-diol beschrieben. Dabei entsteht eine kristalline Verbindung, die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in kalter, wässriger Schwefelsäure nicht reagiert. Erst beim Erhitzen wird das Osazon des erwarteten Ketodiols (H) isoliert. Dieses bei der Ozonolyse primär gebildete Ketol (H) entzieht sich dem präparativen Nachweis über ein Gleichgewicht mit dem pyranoiden Halbketal (J) und durch Wasserabspaltung zu 1,7,10,15-Tetraoxadispiro-[5,2,5,2]-hexadekan (K).



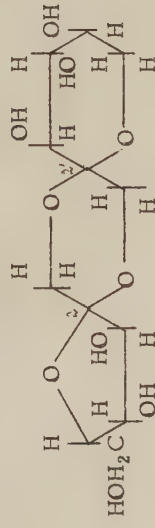
Bemerkenswert ist die weitgehende Beständigkeit des Dispiroketal (K) bei der sauren Hydrolyse, die sich mit der bestimmter Zuckeranhydride deckt. Das zuerst von A. PICTET u. J. CHAVAN (15) aus D-Fructose gewonnene Diheterolä-vulosan-I (L) (siehe nebenstehendes Formelschema) stellt ein hydroxyliertes Analogon zu (K) dar. Man kennt heute sieben kristallisierte Dimere der D-Fruc-tose, bei denen die Hydroxylgruppen an C-Atom 2 je einer Molekel wechselseitig mit den Hydroxylgruppen der C-Atome 1 oder 3 der anderen Molekel ver- knüpft sind, vgl. (16) und (17). Zwei ähnliche cyclische Dianhydride wurden von M. L. WOLFROM u. H. W. HILTON (18) 1952 beschrieben. Sie gingen von der L-Sor- bose aus.



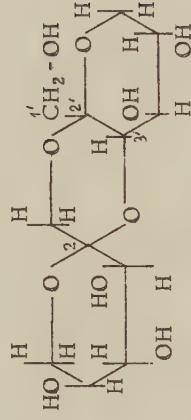
L-Sorbofuranose

L-Sorbopyranose

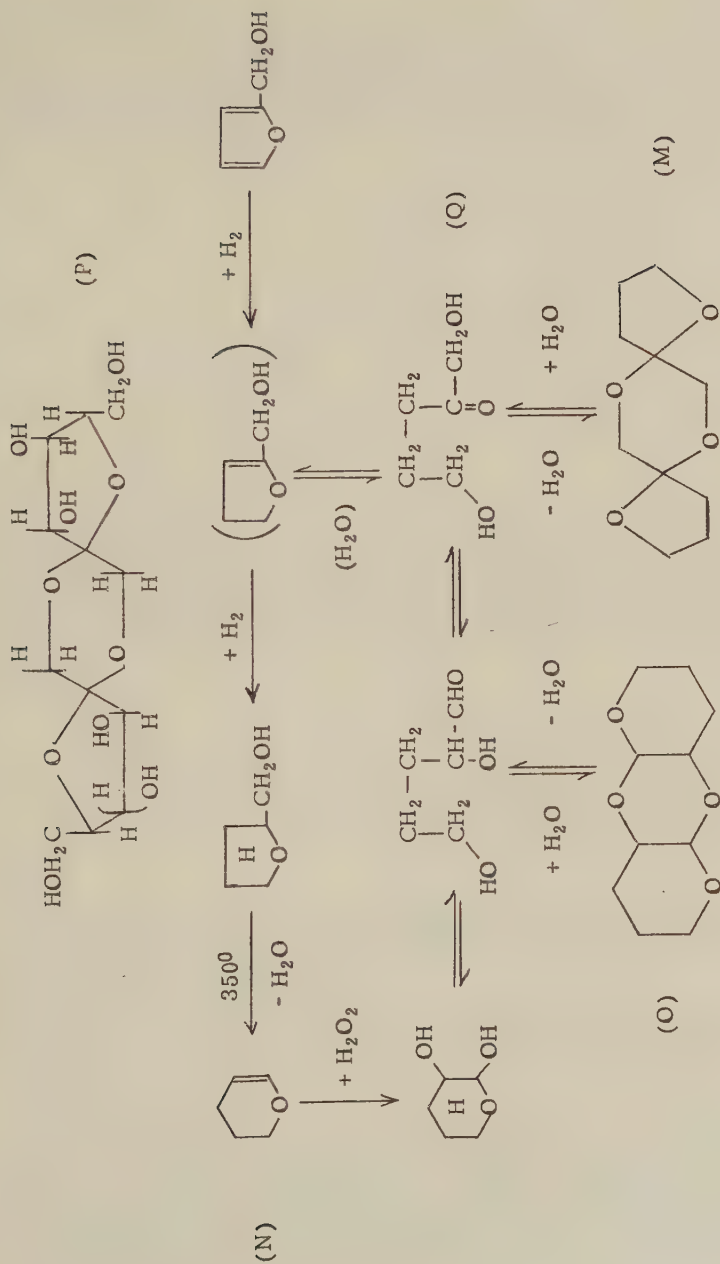
Diheterosorbosane-I



oder

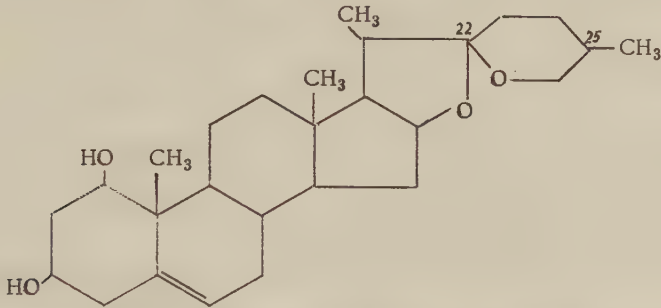


Diheterosorbosane-II

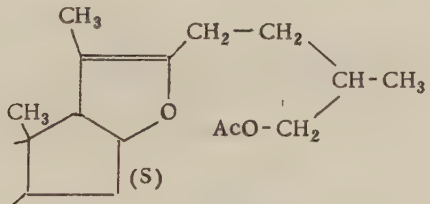
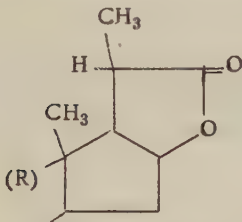


3. Steroidsaponine.

Unter den Saponinen zeichnet sich die neutrale Gruppe der Spirostanol-Glykoside dadurch aus, dass die zugrundeliegenden Sapogenine ein C_{27} -Steroidringsystem mit angegliedertem 4,8-Dimethyl-1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan enthalten. Als Formelbeispiel sei hier das 1957 von H.LAPIN (23) aufgeklärte Ruscogenin angeführt:



Von den Reaktionen, die an der Spiroketalgruppierung einsetzen, sei die oxydative Ausbildung eines α -Methyl- γ -Butyrolactonringes (R) und die Aufspaltung zu den Acetaten der Pseudosapogenine (S) mittels Acetanhydrid besonders hervorgehoben. Die Pseudosapogenine sind als Ausgangssubstanzen für Steroidhormone bedeutungsvoll.



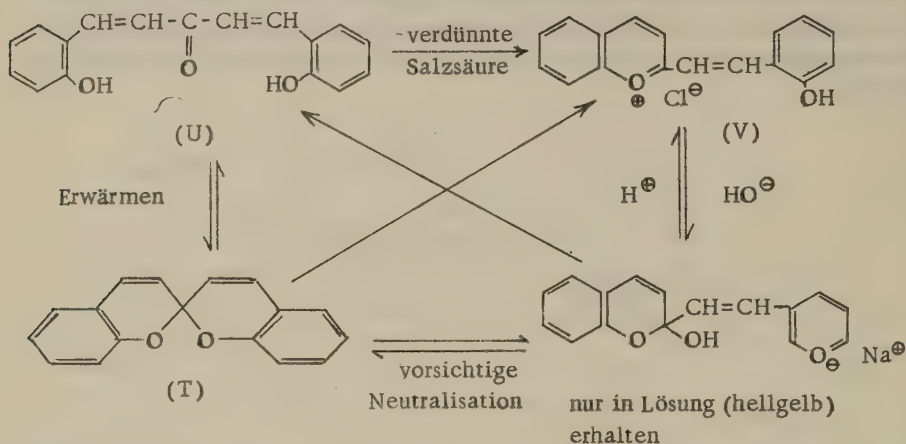
Eine Zusammenfassung der Literatur bis einschliesslich 1953 findet man bei LETTRÉ-INHOFFEN-TSCHESCHE (24).

Für den Spiroketalring sind charakteristische Infrarotbanden gefunden worden (25), auf die später im Zusammenhang mit den eigenen IR-Spektren eingegangen wird.

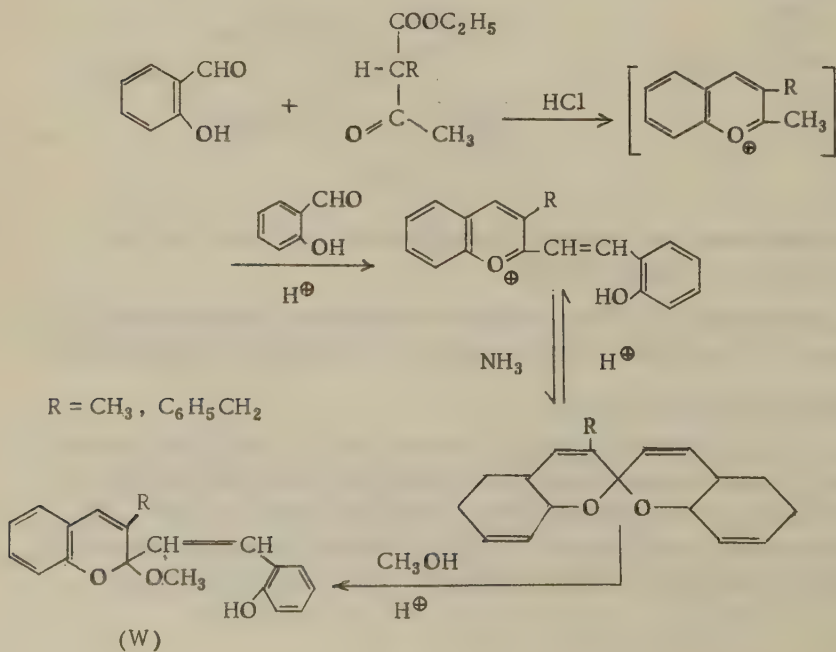
4. Aromatische Spiropyran-Derivate.

H.DECKER u. H.FELSER (26) beschrieben 1908 das farblose, kristalline Dibenzo-spiropyran (T), das aus Salicylaldehyd und Aceton über das gelbe Disalicylidon-keton (U) erhalten wird. Das Spiroketal ist unlöslich in Alkali und Säuren. Erst längeres Erhitzen mit Alkali bildet die Ausgangssubstanz zurück. Mit konzentrierter Halogenwasserstoffsäure entsteht langsam ein rotes Benzopyryliumsalz (V).

Solche Dibenzospiropyrane stabilisieren sich mit Säuren naturgemäss unter Ausbildung des energiearmen Pyryliumsystems.

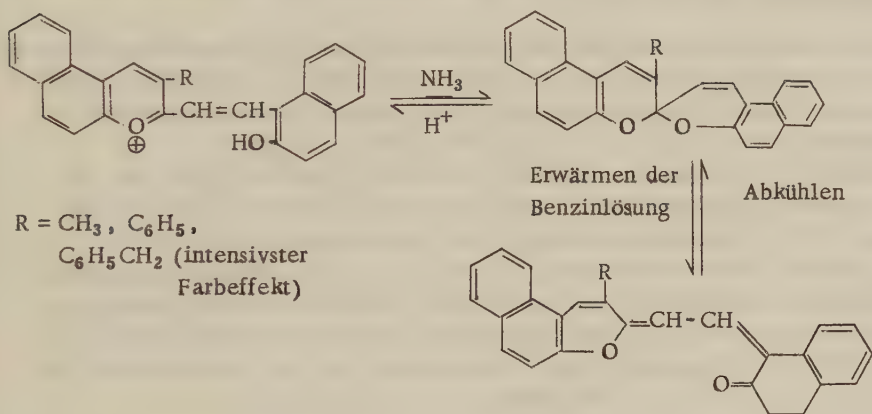


A. LÖWENBEIN u. W. KATZ (27) variierten die DECKERSche Spiropyransynthese durch Verwendung von α -Alkyl- β -Ketocarbonsäureestern anstelle aliphatischer Ketone. Sie stellten zunächst die tief farbigten substituierten Benzopyryliumperchlorate her, die mit Ammoniak farblose substituierte Spirodibenzopyrane bilden:

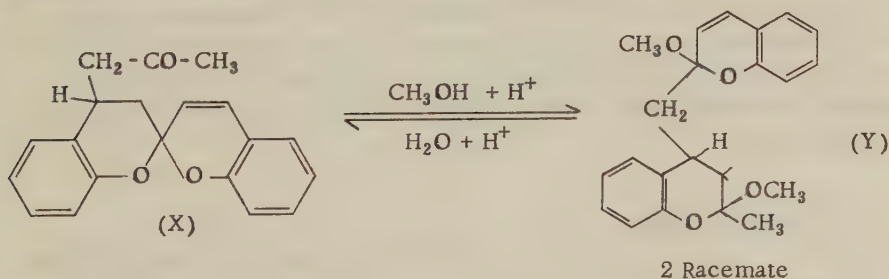


Die Stabilität des Ketalringsystems scheint hier nicht so gross zu sein wie bei den cycloaliphatischen Spiroketalen. Schon mit Methanol entsteht unter Protonenkatalyse ein α -Methoxychromen-Derivat (W).

β -Naphthol- α -aldehyd reagiert mit α -alkylierten Acetessigestern wesentlich langsamer als Salicylaldehyd. Das farblose Spirodinaphthopyran zeigt beim Erwärmen in Benzin oder Benzol eine blau-violette Farbe, die beim Erkalten der Lösung wieder verschwindet. LÖWENBEIN u. KATZ deuten dieses Phänomen durch reversible Bildung eines β -Naphthochinon-Derivats:



Eine weitere Variante, das 4-Acetonyl-3,4-dihydrospirodibenzopyran (X) beschrieben in neuerer Zeit R. KUHN, H. R. HENSEL u. D. WEISER (28). Sie gewannen diesen Dihydrospiropyranylkörper letztlich aus Salicylaldehyd, Aceton und Dimethylamin durch sauren Abbau einer Base $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$.



Auch hier führt die Behandlung mit Methanol in Gegenwart von Säure zu einem Umbau des Ketalringsystems. Unter Einbeziehung der Seitenkette entsteht aus dem Spiroketal (X) ein Dimethyläther (Y).

Auf die bei der Aufnahme der IR-Spektren gefundenen Ätherbanden wird an späterer Stelle eingegangen.

II. Durchführung der Synthese aliphatischer Spiroketale

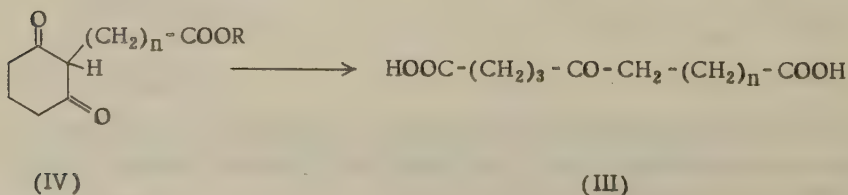
Es erschien am vorteilhaftesten, als Basis für eine allgemein anwendbare Synthese von Spiroketalen (I) verschiedener Ringgrösse Ketodicarbonsäureester zu benutzen. Die Estergruppen liessen sich durch eine Reduktion mit Lithiumalanat leicht in Hydroxygruppen überführen. Zuvor wären die Ketogruppen mit Glykol zu maskieren. Bei der Umketalisierung der entstehenden Ketalldiole (II) hätte man Dioxaspirane (I) zu erwarten. Der geplante Reaktionsweg sah also die nebenstehend skizzierten Schritte vor.

Die Isolierung der den Spiroketalen zugrundeliegenden Dihydroxyketone war nach den Literaturangaben über Oxeton sehr unwahrscheinlich, da die Bildungstendenz des bicyclischen Ketals sehr gross ist. In den Kreis der Betrachtung wurden die Spiroketale von α -, β -, γ -, δ - und ε -Ketodiolen gezogen.

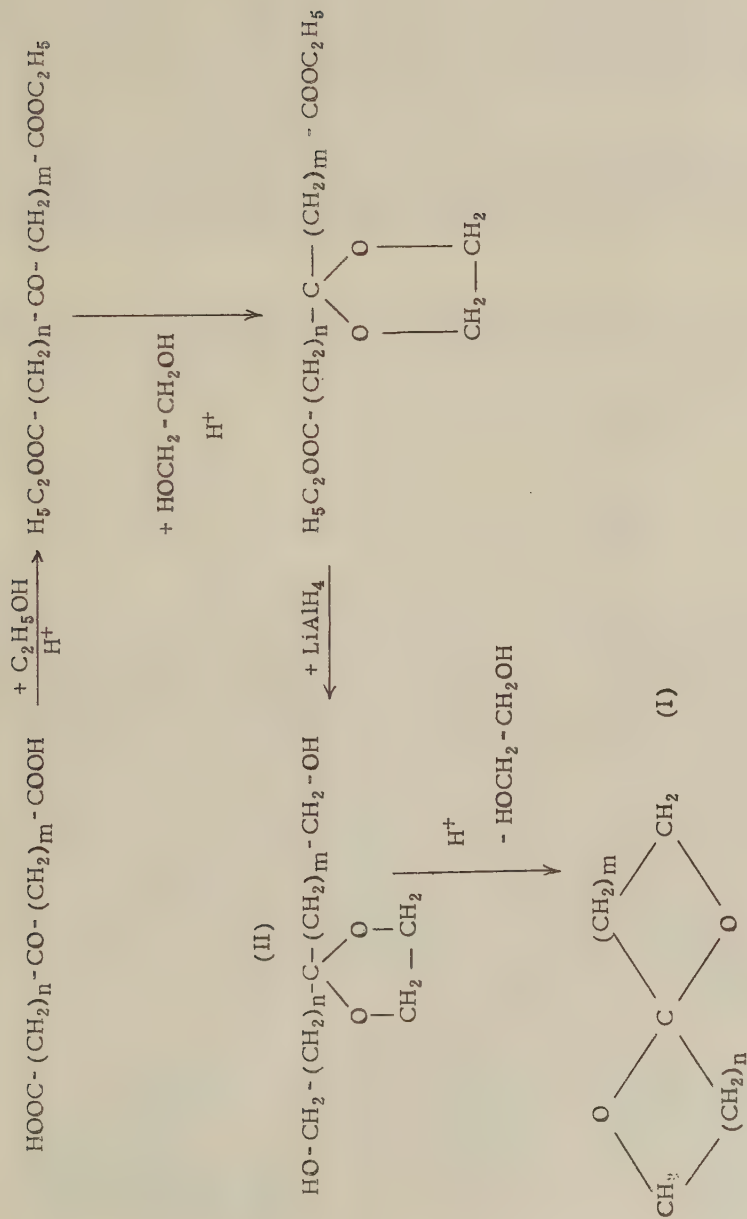
Es war bereits bekannt (19, 20), dass Pentandiol-1,5-on-2 in Form eines difuranoiden Dispiroketals (M) auftritt. Eine weitere Veröffentlichung aus dem Jahre 1956 (14) machte es überflüssig, die Ketalisierung von Hexandiol-1,6-on-2 zu verfolgen. Wie bekannt wurde, stabilisiert sich dieses Ketodiol in Form eines dipyranoiden Dispiroketals (K). α -Ketodiole ziehen demnach der Ausbildung eines energetisch ungünstigen dreigliedrigen Ketalringes die des stabilen sechsgliedrigen 1,4-Dioxanringes vor. So beschränkte sich die Untersuchung auf die aus β -, γ -, δ - und ε -Ketodicarbonsäureestern hervorgehenden Ketale.

1. Herstellung der als Ausgangsmaterial dienenden Ketodicarbonsäuren.

Ein Teil der verwendeten Ausgangsubstanzen wird direkt in Form der Ketodicarbonsäureester synthetisiert und im folgenden Kapitel beschrieben. Bei einem anderen Teil ist es zweckmässiger, zuvor die Ketodicarbonsäuren selbst herzustellen. Für die Gewinnung der γ -Ketokorksäure (= δ -Ketokorksäure) (III, $n = 1$) und δ -Ketosebacinsäure (III, $n = 3$) ist eine allgemeine Methode zur Herstellung von δ -Ketodicarbonsäuren besonders geeignet, die H.STETTER u. Mitarbeiter fanden. Sie basiert auf der Säurespaltung entsprechend substituierter Dihydroresorcin-Derivate:

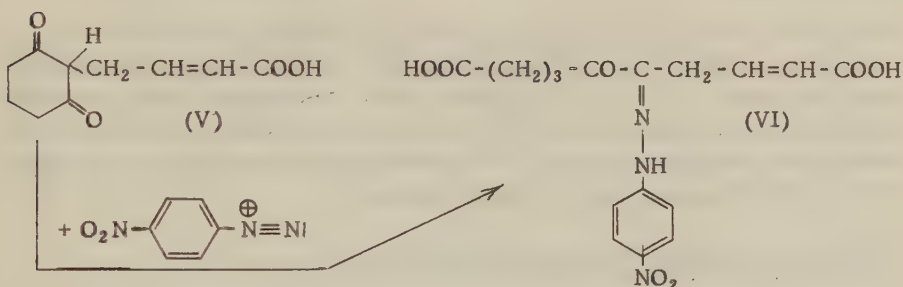


2,6-Dioxocyclohexylessigsäureäthylester (IV, $n = 1$) lässt sich aus Dihydroresorcin durch Alkylierung mit Bromessigester gewinnen (33). Zur Herstellung



von γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-buttersäuremethylester (IV, $n = 3$) muss zunächst mit γ -Bromcrotonsäuremethylester alkyliert werden (32), da die Aktivität des Halogenatoms in γ -Brombuttersäuremethylester zu gering ist und Dihydroresorcin-Natrium mit γ -Butyrolacton praktisch nicht im gewünschten Sinne reagiert. Zugunsten einer glatten Synthese des γ -Bromcrotonsäuremethylesters wurde die in der Literatur (52) beschriebene Allylbromierung von Crotonsäuremethylester im Laufe der Arbeit zweckmässig abgewandelt.

Als Nebenprodukt der Alkylierung isoliert man γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-crotonsäure (V), die bei einer Japp-Klingemann-Reaktion das Mono-(p-Nitrophenyl)-hydrazon der $\Delta^{2,3}$ -5,6-Diketosebaminsäure (VI) ergibt.

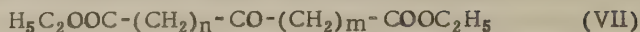


H.STETTER u. Mitarbeiter haben für die Spaltung des Cyclohexandionringes der Dihydroresorcin-Derivate (IV, $n = 1$) und (IV, $n = 3$) Barytwasser verwendet. Eine beträchtliche Reaktionszeit und die Entfernung des Bariums bei der Aufarbeitung erschwerten die Herstellung der γ -Ketokorksäure und δ -Ketosebaminsäure. Im Interesse dieser Arbeit konnte die Säurespaltung wesentlich vereinfacht und die Ausbeute noch vergrößert werden. Bemerkenswert ist, dass man dazu eine hohe Wasserstoffionenkonzentration benötigt, während diese Reaktion üblicherweise basisch katalysiert wird. Erhitzt man die entsprechenden Dihydroresorcin-Derivate 7 Stunden lang mit konzentrierter Salzsäure, so erhält man in hoher Ausbeute und Reinheit die gut kristallisierenden Ketodicarbonsäuren. Nach dieser Variante konnte auch die δ -Ketoazelainsäure (III, $n = 2$) glatt gewonnen werden, die nach dem früheren Verfahren wegen der im Alkalischen reversiblen Bildungsgleichung des Michaeladduktes (IV, $n = 2$) grundsätzlich nicht zugänglich war.

Ergebnis der Säurespaltung mit konzentrierter Salzsäure

Bezeichnung	n	Schmp.	Ausbeute in % d.Th.
γ -Ketokorksäure (III)	1	131-132 ⁰	89
δ -Ketoazelainsäure (III)	2	110 ⁰	90.9
δ -Ketosebaminsäure (III)	3	116 ⁰	91.9

2. Herstellung der Ketodicarbonsäurediäthylester.

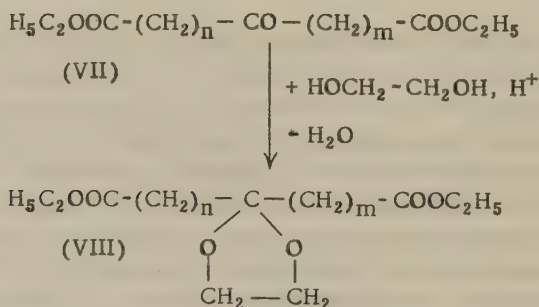


Für die Darstellung der β -Ketodicarbonsäureester bietet sich die Malon- und Acetessigestersynthese unter Verwendung der Halbesterschloride geeigneter Dicarbonsäuren an. Auf diesem Wege wurden β -Ketopimelinsäure- und β -Ketokorksäurediäthylester (VII, $n = 1$, $m = 3$; $n = 1$, $m = 4$) hergestellt (29, 30).

Der γ -Ketopimelinsäurediäthylester (VII, $n = m = 2$) ist durch eine Marckwald-Umlagerung von Furylacrylsäure in Gegenwart von 96proz. Äthanol besonders leicht zugänglich (31).

Ein weiterer γ -Ketodicarbonsäureester, der γ -Ketokorksäurediäthylester (VII, $n = 2$, $m = 3$), ferner δ -Ketoazelainsäure- und δ -Ketosebacinsäurediäthylester (VII, $n = m = 3$; $n = 3$, $m = 4$) mit δ - bzw. ε -ständiger Ketogruppe wurden aus den freien Säuren gewonnen. Die Veresterung am Wasserabscheider unter Verwendung der Trägerflüssigkeit Benzol ist dabei am zweckmässigsten und ermöglicht die Herstellung der Ester in hohen Ausbeuten.

3. Herstellung der Ketaldicarbonsäurediäthylester.



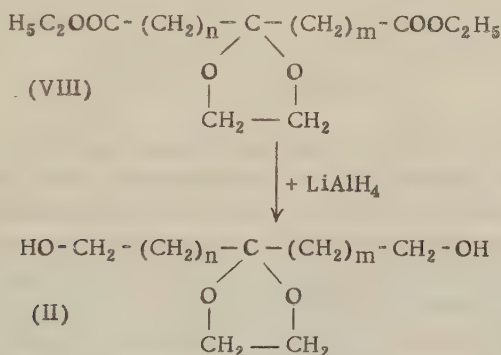
Aus den oben genannten Ketodicarbonsäurediäthylestern wurden die Äthylenketale (VIII) dargestellt. Die experimentellen Bedingungen entsprachen der Methode von E.J. SALMI (34).

Bei den γ - und δ -Ketalestern konnten dabei hohe Ausbeuten erreicht werden. Demgegenüber bildeten sich die β -Ketalester nur in mässigen Ausbeuten. Auch die Reaktionsgeschwindigkeit ist hier am geringsten. Als Nebenprodukte treten grössere Mengen Glykolester auf. Die Umesterung als Konkurrenzreaktion wurde zwar in allen Fällen beobachtet, konnte aber bei den γ - und δ -Ketodicarbonsäureestern durch Verwendung einer genügend kleinen Katalysatormenge unterdrückt werden.

Übersicht über die neu hergestellten Äthylenketale (VIII)

Äthylenketal von	n	m	Kp	mm Hg	Ausbeute
β -Ketopimelinsäurediäthylester	1	3	120 ⁰	0.01	61.3%
γ -Ketopimelinsäurediäthylester	2	2	104-106 ⁰	0.005	85.7%
β -Ketokorksäurediäthylester	1	4	130 ⁰	0.03	54.9%
γ -Ketokorksäurediäthylester	2	3	197 ⁰	12	82.9%
δ -Ketoazelainsäurediäthylester	3	3	207 ⁰	15	83.3%
δ -Ketosebacinsäurediäthylester	3	4	161 ⁰	0.5	90.3%

4. Herstellung der Ketaldiole.

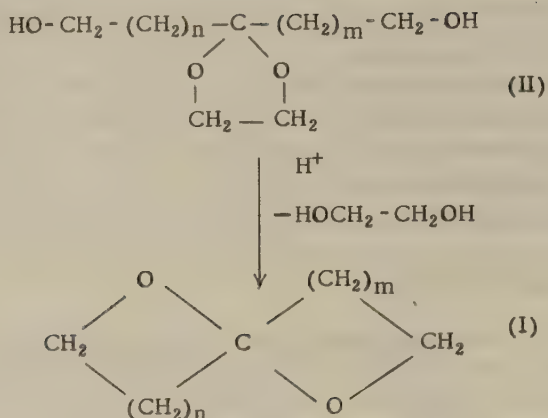


Die Ketaldiole (II) lassen sich aus den Ketaldiestern durch Reduktion mit Lithiumalanat mühelos darstellen. Als zweckmässigstes Lösungsmittel erwies sich dabei absolutes Tetrahydrofuran. Zur Erreichung hoher Ausbeuten ist es vorteilhaft, in nicht zu grossen Konzentrationen zu arbeiten.

Übersicht über die neu gewonnenen Ketaldiole (II)

Bezeichnung	n	m	Kp	mm Hg	Ausbeute
Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal	1	3	140 ⁰	0.01	89.4%
Heptandiol-1,7-on-4-äthylenketal	2	2	142 ⁰	0.01	78.5%
Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal	1	4	140 ⁰	0.001	81%
Oktandiol-1,8-on-4-äthylenketal	2	3	167 ⁰	0.5	97.0%
Nonandiol-1,9-on-4-äthylenketal	3	3	175 ⁰	0.7	96.4%
Dekandiol-1,10-on-4-äthylenketal	3	4	186 ⁰	1	96.2%

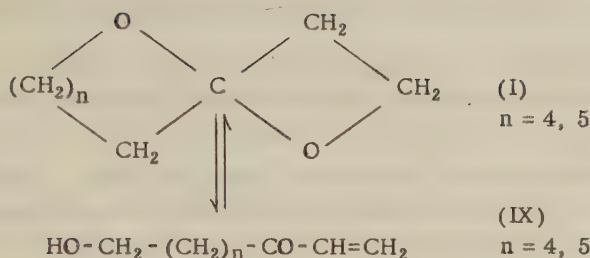
5. Umketalisierung der Ketaldiole.



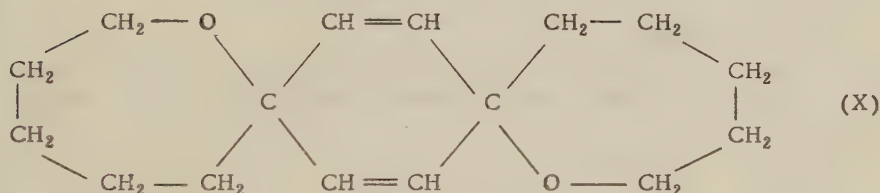
Es zeigte sich, dass die Äthylenketale der Ketodiole mit γ -, δ - und ϵ -ständiger Ketogruppe bei der Zugabe einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure Glykol abspalteten und Spiroketal mit fünf-, sechs- und siebengliedrigen Ringen bildeten. Bei der Entstehung der furanoiden und pyranoiden Spiroketale beobachtet man eine starke Viskositätsänderung und Spaltung der Ketaldiole in zwei Phasen, die allerdings die Komponenten Glykol und Spiroketal nicht quantitativ getrennt enthalten. Um das Spiroketal vollständig zu isolieren, muss die Glykolphase extrahiert werden. 1,7-Dioxaspiro-[5,6]-dodekan wurde von vornherein auf diese Weise aus dem zugrundeliegenden Ketaldiol gewonnen, da hier keine Phasentrennung auftritt.

Demgegenüber entstanden aus den Äthylenketalen der untersuchten β -Ketodiole letztlich Polymerisate. Primär bildeten sich farblose Flüssigkeiten, deren Geruch weder eindeutig den Spiroketalen noch den isomeren Vinylketonen zugeordnet werden konnte. Diese flüssigen Substanzen entfärbten eine wässrige Lösung von Kaliumpermanganat, was an sich mit der Struktur eines Vinylketons vereinbar wäre, doch kann in diesem Falle die Permanganat-Entfärbung nicht als beweisend für das Vorliegen einer Doppelbindung angesehen werden, da auch die spirocyclischen Ketale reduzierend wirken, wie es schon bei Oxeton beobachtet wurde (2).

Wahrscheinlich muss man folgende Gleichgewichtsreaktion annehmen, die bevorzugt auf der Seite des Vinylketons (IX) liegt:



Die Analysenwerte des Spaltproduktes aus Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal sind möglicherweise im Sinne einer Dehydratisierung zu (X) zu deuten.



Übersicht über die neu hergestellten Spiroketale (I)

Bezeichnung	n	m	Kp	mm Hg	Ausbeute
1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan ⁺⁾	2	2	159 ⁰	750	92.6%
1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan	2	3	172-173 ⁰	750	90.9%
1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan	3	3	193 ⁰	750	87%
1,7-Dioxaspiro-[5,6]-undekan	3	4	97 ⁰	12	86.3%

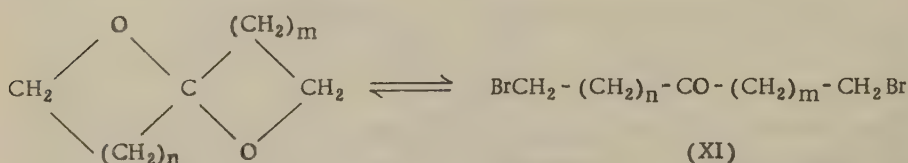
^{+) Oxeton genannt, nach speziellen Methoden (2, 7) ebenfalls darstellbar.}

III. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Spiroketale

Zu den auffälligen, gemeinsamen Eigenschaften der Spiroketale gehören ein großes Lichtbrechungsvermögen, eine hohe Flüchtigkeit und, in den einzelnen Homologen nuanciert, ein an Menthol erinnernder Geruch.

Die Spiroketale müssen als Racemate vorliegen. Von der Theorie sind grundsätzlich D- und L-Formen zu fordern, die durch reine Molekülasymmetrie bedingt werden. Als Beispiele seien D- und L-1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan in Form der Kalottenmodelle illustriert (siehe Beilage).

Die Konstitution der Spiroketale ergab sich eindeutig durch die Ringaufspaltung mit Bromwasserstoffsäure zu den ω, ω' -Dibromketonen (XI).



n	m	
2	2	vgl. (2)
2	3	
3	3	
3	4	

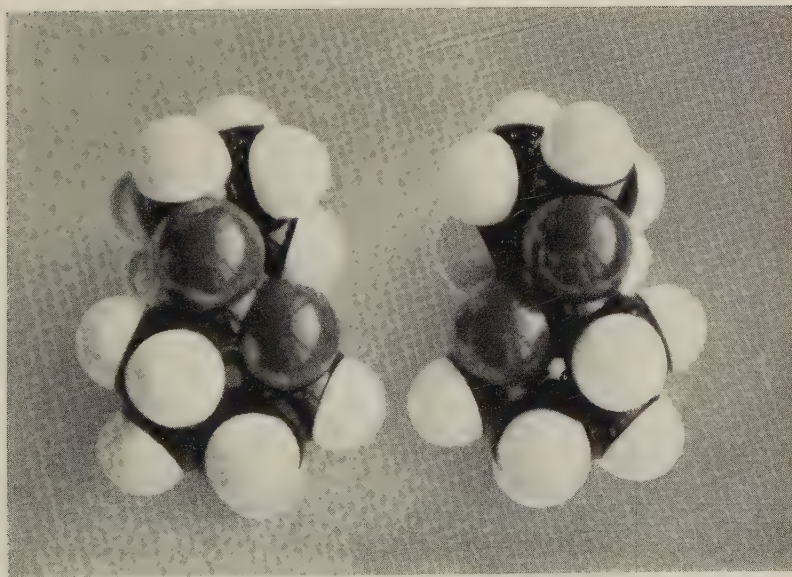
Diese Verbindungen sind unbeständig und verfärben sich nach kurzem Stehen über gelb nach violett. Sie sind extrem leicht unter Rückbildung der Spiroketale hydrolysierbar. Daraus wird die grosse Bildungstendenz der Dioxaspirane ersichtlich.

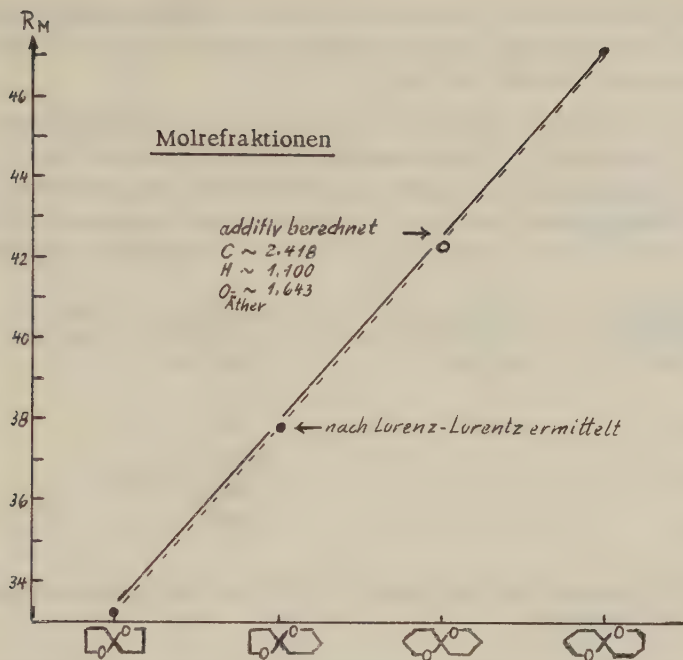
Durch die Übereinstimmung der experimentell ermittelten Molrefractionen mit den berechneten theoretischen Werten werden die Molekulargewichte der Spiroketale indirekt bestätigt.

	MG	n_D^{20}	d_4^{20}	$R_M(\text{gef.})$	$R_M(\text{ber.})$
1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan	128.166	1.4485	1.0320	33.28	33.41
1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan	142.192	1.4552	1.0197	37.85	38.03
1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan	156.218	1.4634	1.0167	42.35	42.65
1,7-Dioxaspiro-[5,6]-dodekan	170.244	1.4711	1.0073	47.25	47.27



1,7-Dioxaspiro-[5, 5]-undekan





Die Infrarotspektren der Spiroketale.

Es ist bekannt, dass die IR-Spektren von Ketalen recht komplex sein können und zahlreiche Banden von hoher Intensität aufweisen. Die Spektren der Spiroketale besitzen eine Fülle starker Banden. Sie liegen im Bereich von etwa $1470\text{--}760\text{ cm}^{-1}$ zusammengedrängt. Eine starke Absorption findet ausserdem bei etwa $2980\text{ bis }2880\text{ cm}^{-1}$ statt. Wenn man von den niedrigen zu höheren Ringgrössen fortschreitet, fällt die Tendenz einfacher Banden auf, in Dubletts und Tripletts überzugehen. 1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan besitzt zum Beispiel eine sehr starke Bande bei 1210 cm^{-1} , 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan ein Triplet aus den Banden bei 1230 , 1204 und 1176 cm^{-1} .

Die IR-Spektren der Spiroketale weisen keine Carbonylbande auf. Bei dem hygroskopischen 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan wurde allerdings beobachtet, dass durch den Einfluss von Luftfeuchtigkeit eine sehr schwache Carbonylbande bei 1728 cm^{-1} sichtbar wird. Diese Wellenzahl ist in der Tabelle eingeklammert. Die mikroanalytisch bestimmten C,H-Werte wurden dadurch nicht beeinträchtigt.

E.D.BERGMANN u. S.PINCHAS (35) ordneten vier Ketalschwingungstypen die Absorptionsbereiche $1190\text{--}1158$, $1143\text{--}1124$, $1098\text{--}1063$ und $1056\text{--}1038\text{ cm}^{-1}$ zu.

Wenn bei den Spiroketalen in diesen Bereichen auch Absorptionsbanden liegen, so muss doch beachtet werden, dass die genannten Wellenzahlen bei Ketalen offenkettiger Ketone ermittelt wurden.

Von den Steroidsapogeninen sind durch IR-Messungen von E.S.ROTHMANN, M.E.WALL u. C.R.EDDY (25) Absorptionsbanden bekannt geworden, die für das angegliederte 4,8-Dimethyl-1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan charakteristisch sind. Im gleichen Frequenzbereich absorbiert auch das isolierte Spiroketal 1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan, wie aus der Gegenüberstellung der Wellenzahlen hervorgeht.

Sapogenine	Isosapogenine	1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan
987 cm ⁻¹	982 cm ⁻¹	969 cm ⁻¹
		937
922	922	920
900	900	907 } Dublett
		892 }
852	866	858

Sapogenine und Isosapogenine sind Isomere mit einem Konfigurationsunterschied an C²⁵ oder C²², vgl. (24).

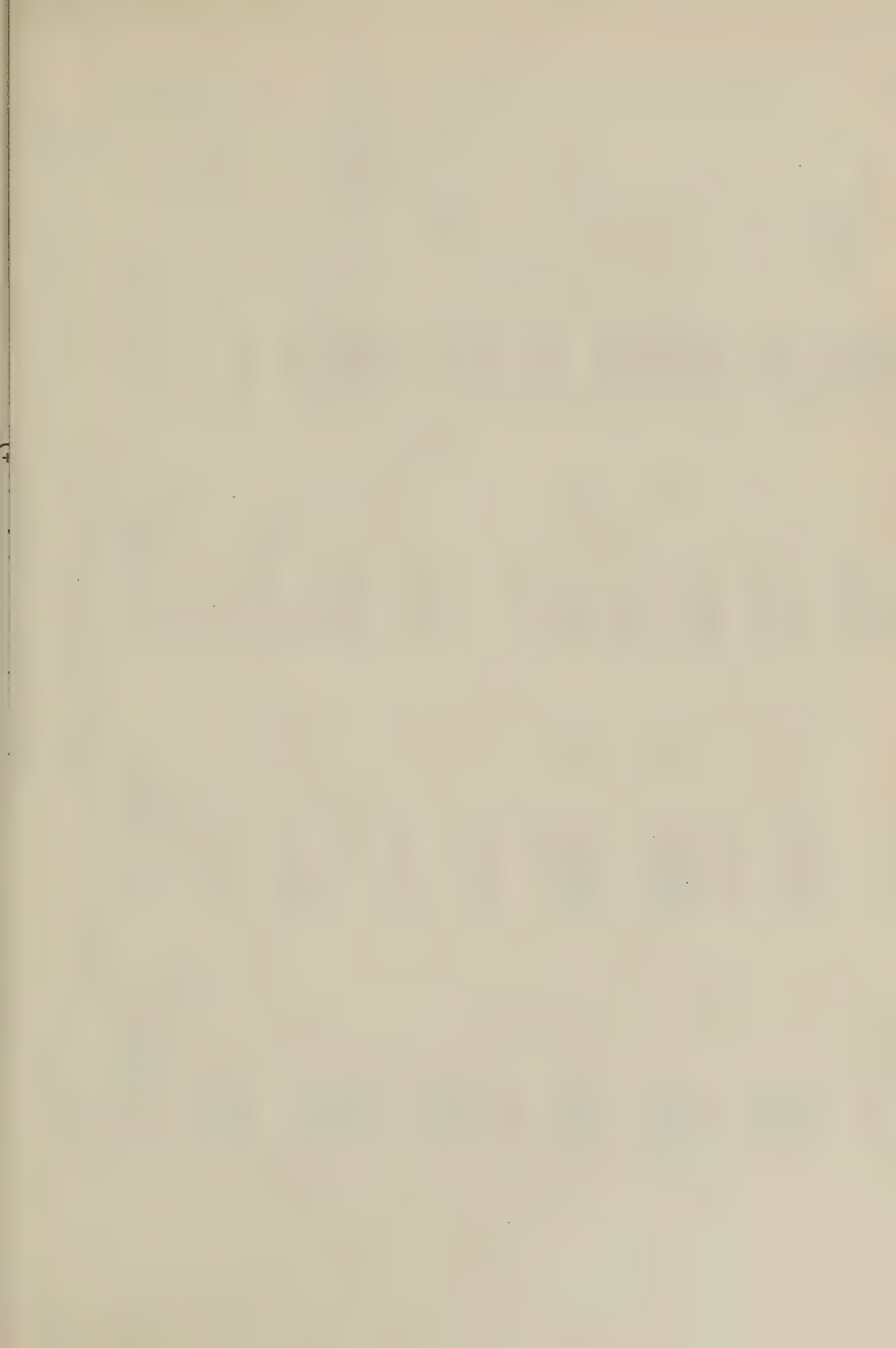
Die IR-Spektren des Dihydrospiropyrankörpers (X) von R.KUHN (28) zeigen bei 1213, 1140, 1125 und 1090 cm⁻¹ Ätherbanden. Demgegenüber absorbiert 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan bei folgenden Wellenzahlen:

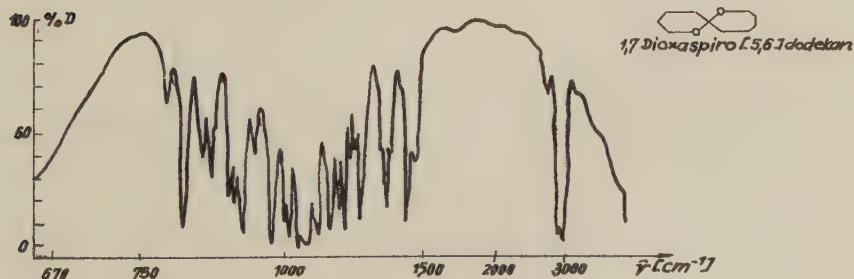
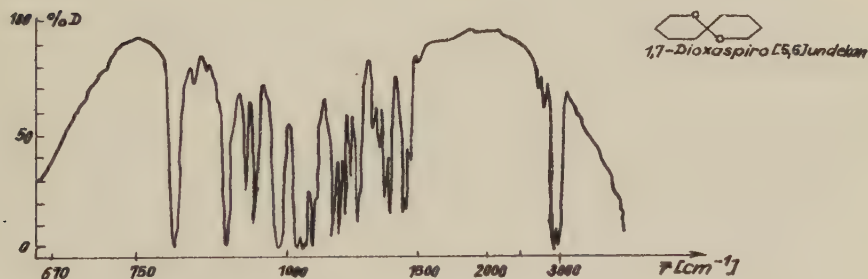
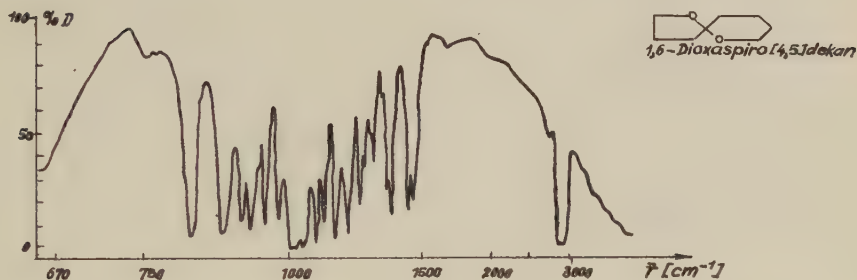
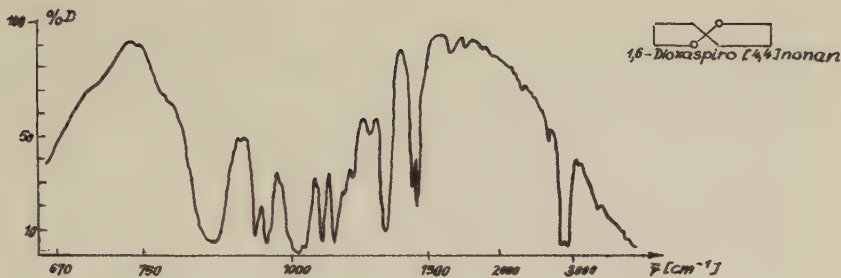
1230	} Triplet
1204	
1176	
1158	
1109	} Dublett
1094	

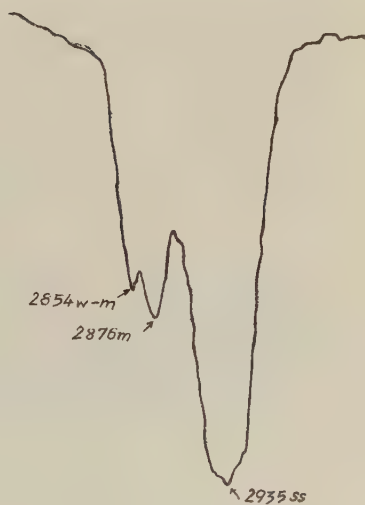
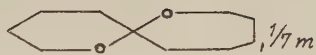
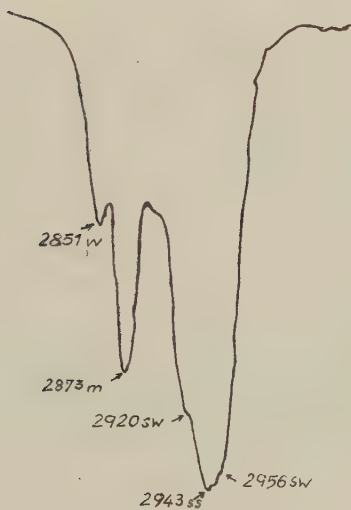
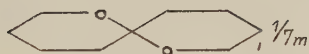
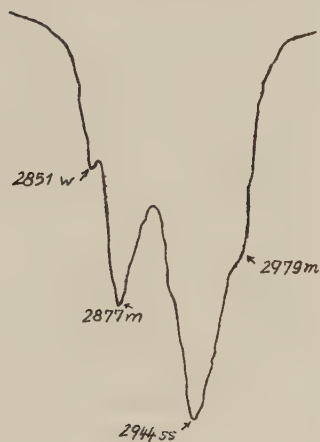
Die IR-Spektren der Spiroketale gestatten eine Aussage über das Vorliegen furanoider oder pyranoider Ringe, da die durch Schwingungen der Methylengruppen bedingten Banden bei 2980-2979 cm⁻¹ und 2854-2851 cm⁻¹ für Fünfring- bzw. Sechsringketale kennzeichnend sind.

IV. Anwendungsbereich und Grenzen der Methode

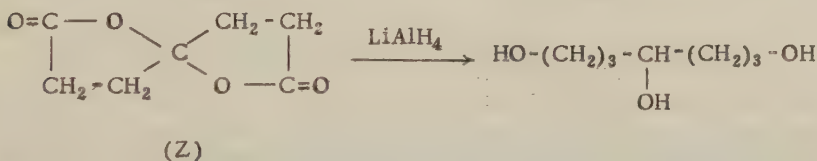
Die angegebene Methode erlaubt die Synthese von Spiroketalen mit fünf, sechs und sieben Ringgliedern. Einzige Voraussetzung ist die Zugänglichkeit der entsprechenden Ketodicarbonsäureester. Danach ist auch die hier fehlende Kombination eines fünf- mit einem siebengliedrigen Ketalring zu erwarten, wenn man





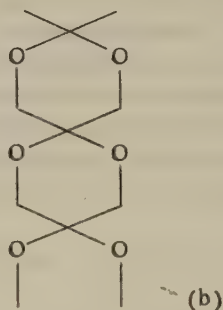
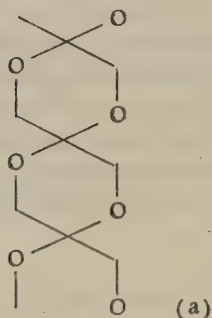
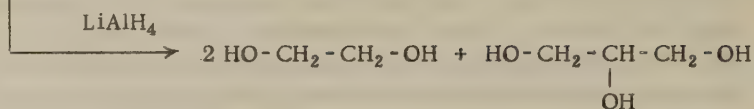
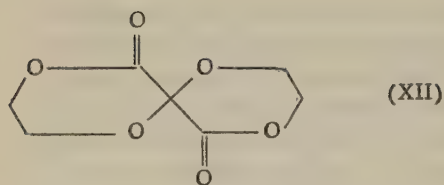


von der γ -Ketoazelaensäure (36) ausgeht. Es ist anzunehmen, dass die Methode prinzipiell — vermutlich mit abgewandelten Reaktionsbedingungen — auch für die Synthese grösserer Ringe geeignet ist. Nichtsubstituierte Vierringketale dürften wegen der Isomerisierung in Vinylketone kaum zugänglich sein. Dreiringketale bilden sich nicht; nach Literaturangaben (14, 19, 20) stabilisieren sich α -Ketodiole als Dispiroketale, die den Sechsring des 1,4-Dioxans enthalten. Der Entstehung von Spiroketalen mit einfachen Substituenten dürfte wegen der grossen Ringbildungstendenz, die allgemein beobachtet wurde, nichts im Wege stehen. Die FITTIGSche Oxetonsynthese (2) wurde nachgearbeitet und dabei gefunden, dass sie dieses Spiroketal in schlechterer Ausbeute und Reinheit liefert als die Umketalisierung von Heptandiol-1,7-on-4-äthylenketal. Aus dem Ketodilacton (Z) der γ -Ketopimelinsäure, die diesem Äthylenketal zugrundeliegt, direkt durch eine Lithiumalanatreduktion zu dem Spiroketal zu gelangen, ist allerdings nicht möglich. Dabei entsteht Heptantriol-1,4,7 in einer Ausbeute von 85.5% d.Th. Die Herstellung des Triols aus dem Ketodilacton oder besser noch dem Diäthylester der γ -Ketopimelinsäure stellt nach Vergleich mit den bisher bekannten Methoden (37) die einfachste und glatteste Synthesemöglichkeit dar.

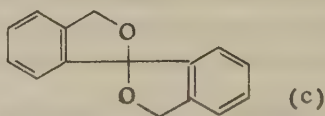


Mit dem einfachsten Ketodicarbonsäureester, dem Mesoxalsäurediäthylester, ist die beschriebene Spiroketalsynthese nicht durchführbar, da sich Mesoxalsäureester mit Glykol oder auch Orthoameisensäureester nicht zu den entsprechenden Ketalen umsetzt. Eigene Versuche bestätigten die Angaben von E. VOGEL u. H. SCHINZ (38). Bei weiteren Bemühungen wurde eine Ketalbildung erzwungen. Sie führte wahrscheinlich zu dem Spiroketalester (XII) der Mesoxalsäure mit Glykol. Daneben entstanden durch Umesterung lineare Polyester.

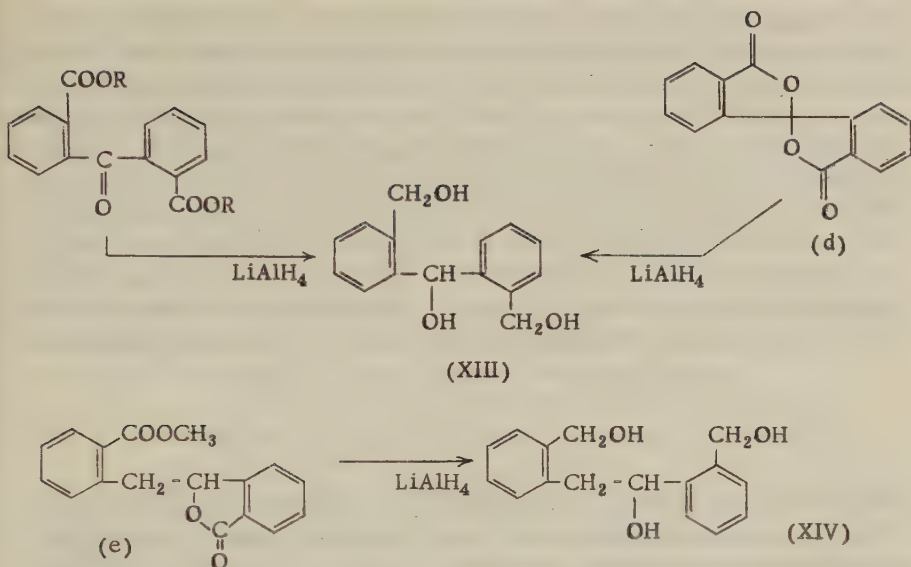
Aus dem erwarteten 1,3-Dioxolan-Derivat des Mesoxalesters sollten bei sinnge-mässen Folgeschritten die linearen Polyspiroketale (a) oder (b), Polykondensate des Dihydroxyacetons, entstehen. Schwefelanaloga dazu sind bereits bekannt (39). Der Spiroketalester (XII) ist für eine Synthese in diesem Sinne nicht geeignet, da mit Lithiumalanat eine Spaltung in Glykol und Glycerin eintritt.



Auch die Übertragung der beschriebenen Spiroketal synthese auf o,o' -Benzophenondicarbonsäureester, die zu dem Dibenzo-oxeton (c) führen sollte, ist nicht möglich, da mit Glykol überhaupt keine Umsetzung erfolgt. Sterische Ursachen kommen dafür wohl nicht in Frage, wie das Kalottenmodell des Äthylenketals zeigt. Demgegenüber bereitet die Herstellung von Benzophenonäthylenketal keine Schwierigkeiten.

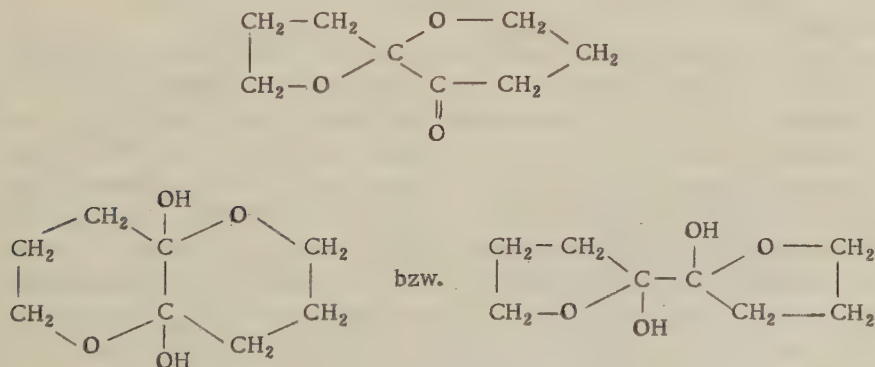


Um trotzdem zu dem aromatischen Spiroketal (c) zu gelangen, wurde versucht, die sekundäre Carbinolgruppe in o,o' -Dihydroxymethylenbenzhydrol (XIII) selektiv zu oxydieren. Dieses Triol konnte durch Lithiumalanatreduktion aus dem Methyl- und Äthylester der o,o' -Benzophenondicarbonsäure oder einfacher noch aus der Vorstufe des Ketodilactons (d) leicht dargestellt werden. Die Oxydationsversuche führten indes nur zu undefinierbaren Produkten. Das Gleiche gilt für die selektiven Oxydationsversuche mit o,o' -Dihydroxymethyl-Phenylbenzylcarbinol (XIV), das durch eine Lithiumalanatreduktion des Methylesters von α -Hydroxydi-benzyl- o,o' -dicarbonsäurelacton (e) hergestellt wurde.



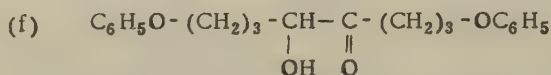
C. Versuche zur Synthese von ω, ω' -Dihydroxy- α -Diketonen

Aliphatische Diketodiole mit endständigen Hydroxylfunktionen und α -Diketonstruktur sind bisher nicht beschrieben worden. Solche Diketodiole interessierten aber im Hinblick auf ihre Ketalisierungsmöglichkeiten. Es erscheinen hier zwei Ketalbildungsweisen gegeben, je nachdem ob man eine oder beide Carbonylfunktionen an der Ketalisierung beteiligt, wie es die Formeln für das Beispiel 4,5-Di-oxo-oktan-1,8-diol zeigen:



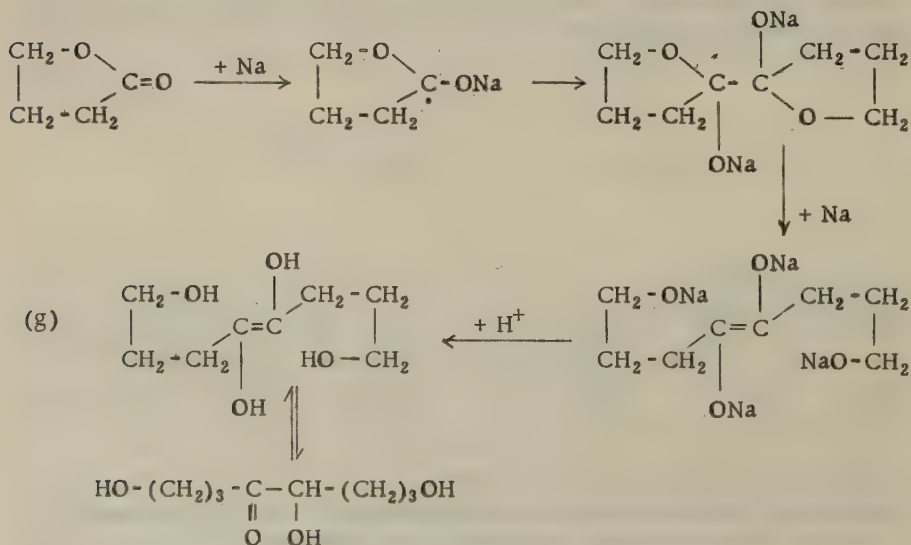
Bei der Herstellung solcher α -Diketone interessierten in erster Linie Oktandiol - 1,8-dion-4,5 und Nonandiol-1,9-dion-4,5. α -Diketone mit β -ständiger Carbinolgruppe sind wegen der Leichtigkeit einer Vinylketonbildung ungeeignet.

Man kann als Basis für eine einfache Synthese Diole in freier oder muskierter Form benutzen. Dazu seien ausser Äther- auch Estergruppen gezählt, die durch eine Lithiumalanatreduktion leicht in Hydroxygruppen überführbar sind. Die Herstellung der α -Diketonkonstitution setzt dann in C_4 , C_5 -Stellung eine En-, In- oder Acyloin-Funktion voraus. Die beiden erstgenannten Möglichkeiten scheiden aber von vornherein aus, da die dazu notwendige Okten-4-disäure-1,8 unbekannt und auch durch eine Malonestersynthese von 1,4-Dibrombuten-2 (40) nicht zu fassen ist, während Oktin-4-disäure-1,8 zwar bekannt (41), doch nur in sehr schlechter Ausbeute zugänglich ist. Bei den Versuchen einer Acyloinkondensation von γ -Phenoxybuttersäureäthylester, die zu (f) führen sollte, bildeten sich uneinheitliche Produkte. Unter quantitativem Verbrauch des Natriummetalls wurde an Stelle der Acyloinkondensation eine Ätherspaltung bewirkt und Phenol isoliert.



Ähnlich unübersichtlich und unter vollständigem Verbrauch des Natriummetalls verlief die Acyloinkondensation von γ -Benzyloxybuttersäureäthylester, dessen Reaktionsprodukt beim Erhitzen mit 70proz. Essigsäure Benzaldehyd abspaltete. Die C, H -Werte einer einheitlich siedenden Fraktion lassen sich vielleicht der Formel $C_{22}H_{26}O_3$ zuordnen, die ein Mol Wasser weniger enthält als das erwartete Acyloin.

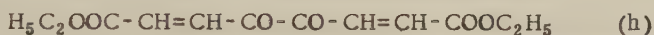
Wendet man den für Acyloinkondensationen von Carbonsäureestern gültigen Radikal-Mechanismus auf γ -Butyrolacton an, so sollte das Acyloin (g) zu erwarten sein und nach Dehydrieren Okrandiol-1,8-dion-4,5 leicht zugänglich werden.



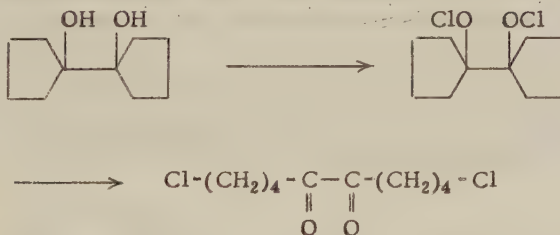
Trotz Variation der Versuchsbedingungen liess sich diese Konzeption aber nicht verwirklichen. Die Reaktion führte zu uneinheitlichen, höhermolekularen Körpern, die bei γ -Lactonen ohne Ausschluss der Sauerstoffatmosphäre auch beobachtet wurden (42).

Anderen Wegen für die Herstellung der gewünschten vier Sauerstoff-Funktionen in einer C_8 - oder C_9 -Kette liegen geeignete Kondensationsreaktionen und Ring-aufspaltungen zugrunde, wie im einzelnen näher ausgeführt wird.

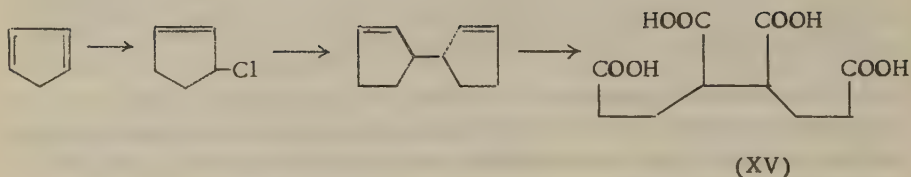
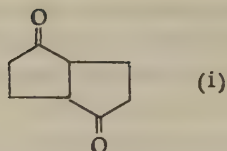
In Analogie zu Kondensationen, die KARRER (43) mit Diacetyl und Polyenaldehyden durchführte, sollte auch der ungesättigte Diketodicarbonsäureester (h) aus Diacetyl und Glyoxylsäureesterhalbacetat zugänglich sein. Es konnte aber trotz variierter Bedingungen keine Umsetzung beobachtet werden.



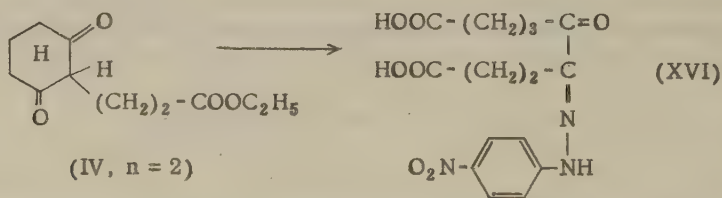
Auch die Versuche zur Darstellung und Umlagerung des Hypochlorits von 1,1'-Dihydroxy-1,1'-Dicyclopentyl blieben unbefriedigend. Nach T.L.CAIRNS u. B.E.ENGLUND (44) ist nach dem gleichen Prinzip aus 1-Methylcyclopentylhypochlorit 7-Chlor-2-heptanon gewonnen worden.



Geprüft wurde auch, ob eine nitrosierende Spaltung von Bicyclo-[3,0,3]-octan-dion-2,6(i) (45) einer einfachen Oktandiol-1,8-dion-4,5-Synthese dienlich sei. Voraussetzung wäre, dass die Hexantetracarbonsäure-1,3,4,6 (XV), aus deren Dimethylester das Dion (i) durch doppelte Dieckmannkondensation hervorgeht, in grösserer Menge und leichter zugänglich ist als nach dem in der Literatur (45) beschriebenen Verfahren. Deshalb wurde eine neue Methode für die Darstellung der Tetracarbonsäure entwickelt, die auf den umstehend skizzierten Reaktionsschritten beruht. Sie gestattet zwar, bereits in zwei Tagen und mit grösserer Gesamtausbeute als nach dem früheren Verfahren möglich ist, die Hexantetracarbonsäure herzustellen, bietet aber mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 13% d.Th. im letzten Reaktionsschritt noch keine befriedigende Basis für die weitere Synthese.

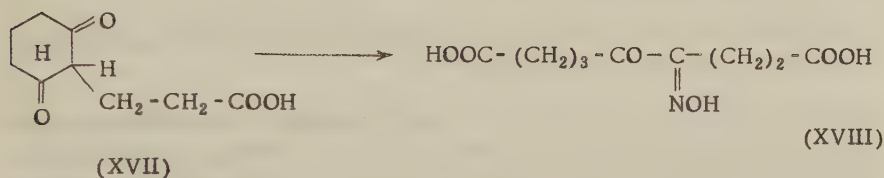


Zweckmässiger erschienen die Reaktionen, die vom β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure-äthylester (IV, $n = 2$) ausgehen. Diese Verbindung kann man nicht nur hydrolytisch spalten, wie im Zusammenhang mit den Ketodicarbonsäuren schon erwähnt wurde, sondern auch nitrosierend. Ferner tritt bei einer Japp-Klingemann-Reaktion eine Spaltung des Cyclohexandionrings mit Hilfe von Diazoniumsalzen ein. Zur besseren Isolierung des Spaltproduktes wurde das p-Nitrophenyl-diazoniumchlorid verwendet. Das Mono-(p-Nitrophenyl)-hydrazon der γ , δ -Diketoazelainsäure (XVI) konnte sowohl aus β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure (XVII), als auch direkt aus dem Äthylester (IV, $n = 2$) dargestellt werden.



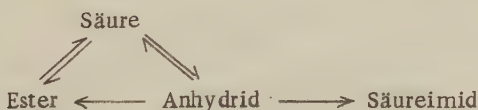
Da die Verseifung des Nitrophenylhydrazons zum α -Diketon nicht erreicht werden konnte, wurde die stabilisierende Nitrogruppe durch katalytische Hydrierung in eine Aminogruppe übergeführt. Die saure Hydrolyse des p-Aminophenylhydrazons nahm einen unerwarteten Verlauf. Als Spaltprodukte wurden p-Phenylendiaminhydrochlorid, Bernstein- und Glutarsäure isoliert, nicht aber die γ , δ -Diketoazelainsäure. Eine vollständige Trennung der Komponenten war wegen ihrer allgemein grossen Wasserlöslichkeit nicht möglich. Auch bei der Hydrolyse des p-Nitrophenylhydrazons musste mit Komplikationen gerechnet werden, da p-Nitrophenylhydrazin und γ , δ -Diketoazelainsäure ähnliche Löslichkeiten besitzen dürften und so eine Abtrennung aus dem Hydrolysegleichgewicht erschwert ist. Eine Abspaltung von p-Phenylendiamin an Stelle des p-Aminophenylhydrazins wurde unter den gleichen Bedingungen auch bei Acetophenon-p-Aminophenylhydrazon (46) beobachtet.

Das Auftreten von Bernstein- und Glutarsäure erinnerte an die Beckmann-Umlagerung von γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure, die H.v. PECHMANN (47) beschrieb. Auch von dieser Oximketosäure aus, die durch nitrosierende Spaltung von β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure (XVII) hergestellt wird, sollte die erwartete α -Diketodicarbonsäure erreichbar sein. Das PECHMANNsche Darstellungsverfahren (47) für γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure (XVIII) wurde modifiziert. Dabei konnte die Ausbeute von 30% auf über 73% d.Th. gesteigert werden.

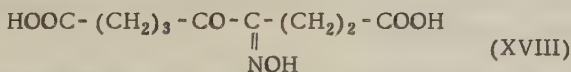


Die Oximspaltung wurde ursprünglich oxydativ mit Salpetersäure durchgeführt. Später fand Natriumbisulfit bei pH = 6-7 Verwendung, da die oxydative Spaltung meist nicht ganz vollständig verlief.

Die analytische Untersuchung des Reaktionsproduktes zeigte eindeutig, dass es sich um ein Gemisch von Bernsteinsäure, Glutarsäure und γ , δ -Diketoazelainsäure handelt. Über ihre Äthylester liessen sich die einzelnen Komponenten trennen. Das Hauptprodukt bestand aus Bernsteinsäure- und Glutarsäurediäthylester, die in annähernd gleichen Mengen isoliert wurden. Durch Verseifung der Ester erhielt man die freien Säuren und daraus die Anhydride und Imide. Für die bei der analytischen Untersuchung vorgenommenen Reaktionen gilt folgendes Schema:



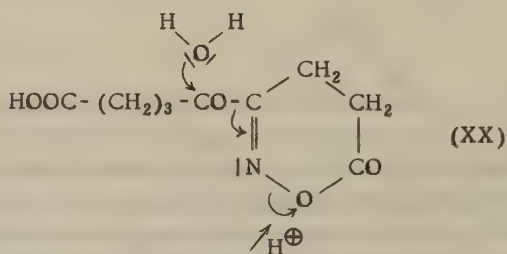
Die Bernsteinsäure und Glutarsäure verdanken ihre Entstehung offenbar einer Beckmann-Umlagerung oder einem ähnlichen Gerüstumbau (Beckmann-Umlagerung 2. Art). Die bemerkenswerte Leichtigkeit, mit der das geschieht, bedingt, dass nur 13,8% γ , δ -Diketoazelainsäurediäthylester maximal erhalten werden konnten. Sie warf die Frage auf, ob das eingesetzte Produkt überhaupt die angenommene Oximstruktur (XVIII) besitzt, oder nicht bereits als Imid (XIX) vorliegt.



H.v.PECHMANN führte zur Stütze seiner Oximformel lediglich die Beckmann-Umlagerung in konzentrierter Schwefelsäure an, bei der Bernsteinsäure und Glutarsäure entstehen, die natürlich auch aus dem Imid zu erwarten wären. Die Oximstruktur kann aber durch folgende Argumente erhärtet werden:

1. Bei der milden alkalischen Hydrolyse wird das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen. Ein Imid würde unter diesen Bedingungen gespalten, während ein Oxim stabil bleibt.
2. Die Substanz liefert mit Hydroxylaminhydrochlorid ein Dioxim mit dem von der Theorie geforderten Stickstoffwert.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass δ -Keto- ϵ -oximinopelargonsäure unter den gleichen Bedingungen, die im Fall der γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure eine Spaltung des Moleküls im Sinne einer Beckmann-Umlagerung bewirken, hauptsächlich die Oximhydrolyse erleidet (48). Hier tritt die Umlagerung und Spaltung zurück, wie aus der geringen Menge Glutarsäure hervorgeht, die isoliert wurde. Die Vermutung liegt nahe, für das gegensätzliche Verhalten der γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure die zweite Carboxylgruppe verantwortlich zu machen, zumal bekannt ist, dass Beckmann-Umlagerungen die Esterbildung mit der Oximgruppe vorangeht (49). Die Ausbildung eines intramolekularen Oximesters (XX) liegt durchaus im Bereich des Möglichen, doch ist es unwahrscheinlich, dass sich daran der Mechanismus einer normalen Beckmann-Umlagerung anschliesst, bei der der Acylrest wandern müsste. Befriedigender ist die Annahme, dass eine Nitrilbildung nach Art einer Beckmann-Umlagerung zweiter Art (49) primär eintritt und durch Hydrolyse Bernsteinsäure und Glutarsäure entstehen.



Der Vergleich mit Lävulinsäureoxim, das ebenfalls einen sechsgliedrigen Oximester bilden könnte, ergab wegen der grösseren Bindungsfestigkeit des Methylsubstituenten, dass unter den gleichen Bedingungen ausschliesslich die Hydrolyse zur Lävulinsäure stattfindet.

Bei den Hydrolyseversuchen mit γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure änderte sich trotz Variation der Bedingungen die qualitative Zusammensetzung des Reaktions-

produktes nicht. Die quantitative Zusammensetzung hingegen zeigte kleine Schwankungen in Abhängigkeit von der angewendeten Methode. Mit Natriumbisulfit und Schwefelsäure ist die höchste Ausbeute an α -Diketodicarbonsäure zu erreichen, da bei der oxydativen Spaltung auch die Bindung zwischen den beiden Carbonylgruppen attackiert wird. Die eingehendere Beobachtung der Spaltung führte zu der Auffassung, dass allein das saure Medium für die Umlagerung verantwortlich ist. Schon einstündiges Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure genügte, um die gleichen Spaltprodukte in hoher Ausbeute zu fassen. Die Oximhydrolyse bleibt demgegenüber eine untergeordnete Nebenreaktion.

Man kann diese Reaktionsweise der γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure im Sinne einer Synthese des γ, δ -Diketoazelainsäureesters auch nicht dadurch übergehen, dass man die Oximsäure verestert, um bei einem späteren Reaktionsschritt die Oximgruppe zu hydrolysieren. Bei diesen Versuchen zur Darstellung des Diäthyl- und Dimethylesters der γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure lässt sich kein einheitliches Reaktionsprodukt erhalten. Man beobachtet Spaltungs- und Zersetzungserscheinungen; Bernsteinsäureanhydrid wird als Nebenprodukt isoliert und nachgewiesen.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Die Synthese der Spiroketale

1) Die Darstellung der Ketodicarbonsäuren

1. Synthese und Reaktionen der Vorprodukte.

Darstellung von 2,6-Dioxocyclohexyl-1-essigsäureäthylester (IV, n = 1).

Für die Synthese von 1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan wird jeweils mit dem fünf-fachen Normalansatz der Literatur gearbeitet (33).

Ausbeute: 51% d.Th. Fp = 93° für das Hydrat.

Darstellung von β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäureäthylester (IV, n = 2).

Für die Synthese von 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan wird jeweils der vierzehn-fache, in der Literatur beschriebene Normalansatz verwendet (32).

Ausbeute: ca. 40% d.Th. Fp = 128° (aus Wasser)

Darstellung von β -Bromcrotonsäuremethylester.

Crotonsäuremethylester und N-Bromsuccinimid werden nach (51) und (52) hergestellt. Zur Darstellung von γ -Bromcrotonsäuremethylester dient die Allylbromierung von K. ZIEGLER (52). Sie wird vorteilhaft so durchgeführt, dass man an Stelle des Lösungsmittels, z.B. Tetrachlorkohlenstoff, überschüssigen Crotonsäuremethylester verwendet. Die Reaktionszeit beträgt dabei nur etwa 10 Minuten, währenddessen die erhebliche Wärmetönung abgefangen werden muss.

Ausführung:

400 g Crotonsäuremethylester (Kp 120°/760 Torr) und 250 g N-Bromsuccinimid werden unter kräftigem Rühren am Rückflusskühler erwärmt, bis der Ester mässig siedet. Bei einer Badtemperatur von 130-140° tritt nach einigen Minuten die exotherme Reaktion ein, die einen stürmischen Verlauf nehmen kann. Um sie unter Kontrolle zu halten, genügt normalerweise die Entfernung des Heizbades. Wenn die Reaktion abklingt, wird noch eine halbe Stunde unter Rückfluss erhitzt. Eine entnommene Probe setzt aus angesäuerter Kaliumjodidlösung nur noch sehr wenig Jod in Freiheit. Aus dem mit Eiswasser gekühlten Reaktionsgemisch wird die Hauptmenge Succinimid (120 g) abgetrennt. Sie kann nach Waschen mit Äther erneut zur Herstellung von N-Bromsuccinimid benutzt werden. Das rotbraune Ester-gemisch wird durch Destillation in 269 g Crotonsäuremethylester (Kp 120°/760 Torr) und 185 g γ -Bromcrotonsäuremethylester (Kp 83-85°/13 Torr, farblos) zerlegt. Ausbeute: 185 g entsprechend 79% d.Th. bezogen auf umgesetzten Crotonsäuremethylester.

Darstellung von γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-crotonsäuremethylester.

Bei dem zehnfachen Normalansatz von H.STETTER u. W.DIERICHS (32) werden aus 110 g Dihydroresorcin und 196 g γ -Bromcrotonsäuremethylester (Molverhältnis = 1:1.1) bis zu 90 g Rohester erhalten. Als Begleitsubstanzen treten ölige Produkte auf. Die Reinigung erfolgt zweckmässig dadurch, dass der Niederschlag auf der Nutsche mit kochendheissem Wasser übergossen wird. Dabei bleiben 9.6 g einer farblosen, kristallinen Substanz von Fp = 225⁰ zurück, die sich durch eine Japp-Klingemann-Reaktion als γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-crotonsäure erweist, wie später beschrieben wird.

Beim Abkühlen der wässrigen Lösung wird der γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-crotonsäuremethylester in Form farbloser Kristalle erhalten, Fp = 160-165⁰.

Die Ausbeute an Reinprodukt beträgt durchschnittlich 37.5 g Ester entsprechend 18% d.Th. Hinzu kommen 9.6 g Säure.

Darstellung von γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-buttersäuremethylester. (IV, n=3).

Literatur: (32) Ausbeute: 89% d.Th.

Das Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert, Fp = 130.5⁰.

Darstellung des Mono-(p-Nitrophenyl)-hydrazons der $\Delta^{2,3}$ -5,6-Diketosebacinsäure, MG = 363.22 (VI).

Die bei der Darstellung von γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-crotonsäuremethylester als Nebenprodukt erhaltene Substanz vom Schmelzpunkt 225⁰ wird durch das p-Nitrophenyldiazonium-Ion analog zu β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure gespalten; vgl. die später beschriebenen Japp-Klingemann-Reaktionen.

Aus 4 g Säure werden 1.7 g eines gelben Kristallisats isoliert; nach Umkristallisieren aus Dioxan-Wasser verbleiben 0.7 g goldgelber Nadeln, die sich bereits unterhalb des Schmelzpunktes, der bei ca. 200⁰ liegt, teilweise zersetzen und sich bei langsamem Erwärmen schon oberhalb 100⁰ schwarz färben.

Analyse: C₁₆H₁₇O₇N₃, MG = 363.22

Berechnet:	C	52.89%	H	4.72%	N	11.57%
Gefunden:	C	52.42%	H	4.67%	N	11.74%
					N	11.84%

Alkylierungen von Dihydroresorcin mit γ -Brombuttersäuremethylester.

Die Umsetzung von Dihydroresorcin mit γ -Brombuttersäuremethylester an Stelle von γ -Bromcrotonsäuremethylester, vgl. (32), führt trotz Variation der Versuchsbedingungen fast ausschliesslich zu öligen Produkten. Die kristallinen Anteile erweisen sich als γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-buttersäuremethylester, Fp = 130.5⁰;

mehrstündiges Rückflusskochen mit konzentrierter Salzsäure ergibt δ -Ketosebacinsäure, Fp = 116°.

Die Umsetzung von Dihydroresorcin-Natrium mit γ -Butyrolacton

im Molverhältnis = 1:1.1 führt beim Erhitzen der Komponenten zu einer orangefarbenen Flüssigkeit, die beim Abkühlen gallertartig erstarrt. Nach Auflösen in wenig Wasser und mehrestündigem Rückflusskochen mit konzentrierter Salzsäure werden einige Kristalle vom Fp = 112-113° isoliert. Zum Vergleich: δ -Ketosebacinsäure Fp = 116°.

Lithiumalanat-Reduktion des Ketodilactons der γ -Ketopimelinsäure.

a) Herstellung des Ketodilactons aus γ -Ketopimelinsäure durch Wasserentzug mittels Aceranhydrid (47).

Ausbeute: 61% d.Th., Fp = 69°.

b) Lithiumalanatreduktion:

Eine Lösung von 31.8 g Ketodilacton (MG = 156) in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran wird in zehn Stunden unter Rühren und gelindem Rückfluss in eine Aufschwemmung von 12 g Lithiumalanat (MG = 38) in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfenweise eingetragen. Am nächsten Tag wird mit 29 ml Wasser hydrolysiert und eine Stunde nachgerührt. Vom Hydroxydniederschlag, der anschließend dreimal mit je 150 ml Tetrahydrofuran ausgekocht wird, saugt man ab. Aus der Tetrahydrofuranlösung erhält man nach Abdestillieren des Lösungsmittels das farblose, viskose 1,4,7-Heptantriol, das im Hochvakuum destilliert wird, Kp 145-147°/ 0.006 Torr.

Ausbeute: 25.5 g, entsprechend 84.5% d.Th.

Eigenschaften: Hochviskose, farblose, geruchlose Flüssigkeit, löslich in Wasser, Alkohol, Tetrahydrofuran, unlöslich in Äther.

Analyse: $C_7H_{16}O_3$, MG = 148.198

Berechnet: C 56.73% H 10.88%

Gefunden: C 56.58% H 10.60%

2. Darstellung der Ketodicarbonsäuren aus Dihydroresorcin-Derivaten.

Zur Literatur über die folgenden Ketodicarbonsäuren vgl. (53).

Darstellung von γ -Ketokorksäure, MG = 188.17 (III, n = 1).

65 g 1,3-Cyclohexandion-2-essigsäureäthylester werden in ca. 300 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und sieben Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren fast weisse Kristalle aus. Vor dem Absaugen wird mit Eiswasser gekühlt. Aus der Mutterlauge fällt beim Eindampfen im Vakuum eine kleine,

zusätzliche Menge γ -Ketokorksäure an.
Ausbeute: 55 g, entsprechend 89% d.Th.

Eigenschaften: Fp = 131-132° (aus Wasser), löslich in Alkohol, Aceton, Wasser, wenig löslich in Chloroform, Äther; unlöslich in Benzol und Ligroin.

Darstellung von δ -Ketoazelainensäure, MG = 202.202 (III, n = 2).

Zur Literatur über δ -Ketoazelainensäure vgl. auch (54).

90 g β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäureäthylester werden mit 350 ml konzentrierter Salzsäure sieben Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch kristallisieren beim Abkühlen und nach Einengen der Mutterlauge insgesamt 78 g δ -Ketoazelainensäure aus.

Ausbeute: 78 g, entsprechend 90,9% d.Th.

Eigenschaften: Fp = 110° (aus Wasser), farblose Blättchen. Zu den Löslichkeiten vgl. γ -Ketokorksäure.

Darstellung von δ -Ketosebacinsäure, MG = 216.23 (III, n = 3).

Zur Literatur über δ -Ketosebacinsäure vgl. (55).

22 g γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-buttersäuremethylester werden in 100 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und sieben Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man kann das Kochsalzhaltige Rohprodukt des γ -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-buttersäuremethylesters direkt in die Säurespaltung einsetzen und nachher die Ketodicarbonsäure aus dem Gemisch mit Kochsalz dadurch quantitativ erfassen, dass man mit Äthanol verestert.

Ausbeute: 20.6 g, entsprechend 91,9% d.Th.

Eigenschaften: Fp = 116° (aus Wasser), farblose Kristalle.

Zu Löslichkeiten: vgl. γ -Ketokorksäure.

Die Ketodicarbonsäuren zeichnen sich durch eine grosse Kristallisationstendenz aus und lassen sich deshalb aus ihren Estern und Ketalen leicht durch saure Hydrolyse zurückgewinnen.

II. Die Darstellung der Ketodicarbonsäurediäthylester

Darstellung von β -Ketopimelinsäurediäthylester (29), (VII, n = 1, m = 3).

Methode: Malonestersynthese mit Glutarsäurehalbesterchlorid.

Darstellung von γ -Ketopimelinsäurediäthylester, (VII, n = m = 2).

1.) Perkin-Synthese mit Furfurol zu Furylacrylsäure (31).

2.) Marckwald-Umlagerung von Furylacrylsäure zu γ -Ketopimelinsäureester (31).

Darstellung von β -Ketokorksäurediäthylester (30), (VII, n = 1, m = 4).

Methode: Acetessigester-Synthese mit dem Halbesterschlorid der Adipinsäure.

Darstellung von γ -Ketokorksäurediäthylester, (VII, n = 2, m = 3).

100 g γ -Ketokorksäure (Fp = 131^0 , MG = 188.17), 150 ml 99 proz. Äthanol, 300 ml Benzol und 10 ml konzentrierte Salzsäure werden sechs Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 30 g Natriumbicarbonat eine Stunde intensiv gerührt, dann abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert und schliesslich der Ester im Wasserstrahlvakuum destilliert. Kp $188^0/13$ Torr. Ausbeute: 111 g, entsprechend 85.5% d.Th.

Analyse: $C_{12}H_{20}O_5$, MG = 244.28

Berechnet: C 59.0% H 8.25%

Gefunden: C 59.03% H 8.44%

Darstellung von δ -Ketoazelainsäurediäthylester, (VII, n = m = 3).

Zur Literatur: vgl. auch (56)

Vorlage : 100 g δ -Ketoazelainsäure (Fp = 111^0 , MG = 202.202).

Ausführung : Wie bei γ -Ketokorksäure.

Ausbeute : 123 g Ester entsprechend 96.3% d.Th.

Siedepunkt : Kp $194^0/13$ Torr.

Analyse : $C_{13}H_{22}O_5$, MG = 258.31.

Berechnet : C 60.44% H 8.58%

Gefunden : C 60.51% H 8.23%

Darstellung von δ -Ketosebacinsäurediäthylester, (VII, n = 3, m = 4).

Vorlage : 58.4 g δ -Ketosebacinsäure (Fp = 116^0 , MG = 216.23).

Ausführung : Wie bei γ -Ketokorksäure.

Ausbeute : 65.3 g, entsprechend 88.8% d.Th.

Siedepunkt : Kp $160^0/0.3$ Torr, Kp $200-201^0/11$ Torr.

Allgemeine Eigenschaften der Ketodicarbonsäurediäthylester.

Die Ester stellen farblose Öle dar, die einen schwachen Duft nach Früchten besitzen. Sie sind löslich in organischen Lösungsmitteln und fast unlöslich in Wasser.

III. Die Darstellung der Ketaldicarbonsäurediäthylester

Darstellung des Äthylenketals von β -Ketopimelinsäurediäthylester, (VIII, $n = 1$, $m = 3$).

95.8 g β -Ketopimelinsäurediäthylester (MG = 230.254, Kp 120-121°/15 Torr),
28.4 g Glykol (MG = 62), 100 ml Benzol und 0.1 g p-Toluolsulfonsäure werden
25 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt.

Molverhältnis Ester/Glykol = 1:1.1.

Abgeschiedene Wassermenge: 5.5 ml (nach 11 Stunden bereits 4.5 ml).

Berechnete Wassermenge: 7.54 ml.

Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Benzol verdünnt, dann einmal
mit 50 ml konzentrierter Ammoniaklösung, dreimal mit je 50 ml 1:1 verdünnter
Ammoniaklösung und schliesslich einmal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach
dem Filtrieren wird das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende Ketal
vakuumdestilliert. Kp 120°/0.01 Torr.

Ausbeute: 70 g, entsprechend 61.3% d.Th.

Rückstand: 13.5 g einer gelbbraunen Flüssigkeit, höhersiedend (Glykolester).

Analyse: $C_{13}H_{22}O_6$, MG = 274.306

Berechnet: C 56.92% H 8.08%

Gefunden: C 57.01% H 8.00%

Darstellung des Äthylenketals von γ -Ketopimelinsäurediäthylester (VIII,
 $n = m = 2$)

Vorlage: 191 g γ -Ketopimelinsäurediäthylester (MG = 230.254, Kp 119°/0.3 Torr),
56.6 g Glykol, 300 ml Benzol und 0.1 g p-Toluolsulfonsäure.

Ausführung: Wie bei β -Ketopimelinsäurediäthylester.

Reaktionszeit: 12 Stunden

Abgeschiedene Wassermenge: 16.1 ml.

Berechnete Wassermenge : 14.9 ml.

Ausbeute : 195 g, entsprechend 85.7% d.Th.

Siedepunkt : Kp 175°/10 Torr, Kp 104-106°/0.005 Torr.

Analyse: $C_{13}H_{22}O_6$, MG = 274.306

Berechnet: C 56.92% H 8.08%

Gefunden: C 56.91% H 7.99%

C 56.78% H 8.20%

Darstellung des Äthylenketals von β -Ketokorksäurediäthylester (VIII, $n=1$, $m=4$).

Vorlage: 80.2 g β -Ketokorksäurediäthylester (MG = 244.28, Kp 140-141°/0.6 Torr),
22.5 g Glykol, 100 ml Benzol und 0.1 g p-Toluolsulfonsäure.

Ausführung: Wie bei β -Ketopimelinsäurediäthylester.

Reaktionszeit: 12 Stunden.

Abgeschiedene Wassermenge: 6.0 ml,

Berechnete Wassermenge : 5.9 ml,

Ausbeute : 52 g, entsprechend 54.9% d.Th.

Rückstand: 28.3 g einer goldgelben Flüssigkeit, Kp 215-250°/0.05 Torr (Glykol-
ester)

Siedepunkt: Kp 130°/0.003 Torr.

Analyse: $C_{14}H_{24}O_6$, MG = 288.332

Berechnet: C 58.32% H 8.39%

Gefunden: C 58.64% H 8.20%

Darstellung des Äthylenketals von γ -Ketokorksäurediäthylester (VIII, $n=2$, $m=3$).

Vorlage: 104.2 g γ -Ketokorksäurediäthylester (MG = 244.28, Kp 188°/13 Torr),
28.5 g Glykol, 120 ml Benzol und 0.05 g p-Toluolsulfonsäure.

Ausführung: Wie bei β -Ketopimelinsäurediäthylester.

Reaktionszeit: 6 Stunden.

Berechnete Wassermenge: 8.2 ml

Abgeschiedene Wassermenge: 8.2 ml

Ausbeute: 102 g entsprechend 82.9° d.Th.

Siedepunkt: Kp 197°/12 Torr

Analyse: $C_{14}H_{24}O_6$, MG = 288.332

Berechnet: C 58.32% H 8.39%

Gefunden: C 58.53% H 8.41%

Darstellung des Äthylenketals von δ -Ketoazelainsäurediäthylester (VIII, $n=m=3$)

Vorlage: 120.5 g δ -Ketoazelainsäurediäthylester (MG = 258.31, Kp 194°/13 Torr),
31.5 g Glykol, 100 ml Benzol und 0.05 g p-Toluolsulfonsäure.

Ausführung: Wie bei β -Ketopimelinsäurediäthylester.

Reaktionszeit: 6 Stunden.

Berechnete Wassermenge: 8.0 ml

Abgeschiedene Wassermenge: 9.5 ml

Ausbeute: 117.5 g, entsprechend 83.3% d.Th.

Siedepunkt: Kp 207°/15 Torr

Analyse: $C_{15}H_{26}O_6$, MG = 302.35

Berechnet: C 59.58% H 8.67%

Gefunden: C 59.78% H 8.78%

Darstellung des Äthylenketals von δ -Ketosebacinsäurediäthylester (VIII, $n=3$, $m=4$).

Vorlage: 51.5 g δ -Ketosebacinsäurediäthylester (MG = 272.33, Kp 160⁰/0.3 Torr),

12.9 g Glykol, 100 ml Benzol und 0.05 g p-Toluolsulfonsäure.

Ausführung: Wie bei β -Ketopimelinsäurediäthylester.

Reaktionszeit: 5 1/2 Stunden.

Abgeschiedene Wassermenge: 4.3 ml

Berechnete Wassermenge: 3.4 ml

Ausbeute: 54 g, entsprechend 90.3% d.Th.

Siedepunkt: Kp 161⁰/0.5 Torr

Analyse: $C_{16}H_{28}O_6$, MG = 316.384

Berechnet: C 60.74% H 8.92%

Gefunden: C 60.98% H 8.88%

C 61.00% H 9.01%

Allgemeine Eigenschaften der Ketaldicarbonsäurediäthylester.

Die Ketalester sind farblose Öle, von schwachem Fruchtaroma, löslich in organischen Lösungsmitteln und fast unlöslich in Wasser.

IV. Die Darstellung der Ketaldiole

Darstellung von Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal (II, $n=1$, $m=3$).

7.5 g Lithiumalanat (MG = 38) in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran werden vorgelegt. In sieben Stunden lässt man unter Rühren und gelindem Rückfluss eine Lösung von 36.3 g Äthylenketal des β -Ketopimelinsäurediäthylesters (MG = 274.306) in 225 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzutropfen. Eine Stunde lang wird nachgerührt, am nächsten Tag mit 14.5 ml Wasser unter Rühren hydrolysiert und anschliessend eineinhalb Stunden unter gelindem Rückfluss erwärmt. Die abgekühlte Lösung saugt man vom Hydroxydniederschlag ab, der dreimal mit je 150 ml Tetrahydrofuran ausgezogen wird. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird hochvakuumdestilliert. Kp 140⁰/0.01 Torr, Badtemperatur = 195⁰.

Ausbeute: 22.5 g, entsprechend 89% d.Th.

Analyse: $C_9H_{18}O_4$, MG = 190.234

Berechnet: C 56.82% H 9.54%

Gefunden: C 56.88% H 9.31%

C 57.05% H 9.41%

Darstellung von Heptandiol-1,7-on-4-äthylenketal (II, $n = m = 2$).

Vorlage: 30 g Lithiumalanat und 750 ml absolutes Tetrahydrofuran.

Zugabe während neun Stunden: 164 g Äthylenketal von γ -Ketopimelinsäurediäthylester (MG = 274.31), gelöst in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran.

Hydrolyse: Mit 60 ml Wasser.

Ausführung: Wie bei Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal.

Ausbeute: 89.3 g, entsprechend 78.5% d.Th. (Bei Konzentrationsverminderung tritt allgemein eine Erhöhung der Ausbeute ein.)

Siedepunkt: Kp 142⁰/0.01 Torr, Badtemperatur = 180-185⁰.

Analyse: $C_9H_{18}O_4$, MG = 190.234

Berechnet: C 56.82% H 9.54%

Gefunden: C 56.54% H 9.92%

Darstellung von Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal (II, $n = 1$, $m = 4$).

Vorlage: 10 g Lithiumalanat und 600 ml absolutes Tetrahydrofuran.

Zugabe während 10 Stunden: 46.2 g Äthylenketal von β -Ketokorksäurediäthylester (MG = 288.332), gelöst in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran.

Hydrolyse: Mit 20 ml Wasser.

Ausführung: Wie bei Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal.

Ausbeute: 26.5 g, entsprechend 81% d.Th.

Siedepunkt: Kp 140⁰/0.001 Torr, Badtemperatur = 180-185⁰.

Darstellung von Oktandiol-1,8-on-4-äthylenketal (II, $n = 2$, $m = 3$).

Vorlage: 10 g Lithiumalanat und 665 ml absolutes Tetrahydrofuran.

Zugabe während acht Stunden: 49.5 g Äthylenketal von γ -Ketokorksäurediäthylester (MG = 288.332), gelöst in 115 ml absolutem Tetrahydrofuran.

Hydrolyse: Mit 18,5 ml Wasser.

Ausführung: Wie bei Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal.

Ausbeute: 34 g, entsprechend 97.0% d.Th.

Siedepunkt: Kp 167⁰/0.5 Torr.

Analyse: $C_{10}H_{20}O_4$, MG = 204.26

Berechnet: C 58.80% H 9.87%

Gefunden: C 58.69% H 9.92%

Darstellung von Nonandiol-1,9-on-5-äthylenketal (II, n = m = 3).

Vorlage: 9 g Lithiumalanat und 600 ml absolutes Tetrahydrofuran. Zugabe während acht Stunden: 50.3 g Äthylenketal von δ -Ketoazelaensäurediäthylester (MG = 302.35), gelöst in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran.

Hydrolyse: Mit 17 ml Wasser.

Ausführung: Wie bei Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal.

Ausbeute: 35 g, entsprechend 96.4% d.Th.

Siedepunkt: Kp 175⁰/0.7 Torr.

Analyse: C₁₁H₂₂O₄, MG = 218.286

Berechnet: C 60.52% H 10.16%

Gefunden: C 60.51% H 10.35%

C 60.75% H 10.25%

Darstellung von Dekandiol-1,10-on-5-äthylenketal (II, n = 3, m = 4).

Vorlage: 9.1 g Lithiumalanat und 660 ml absolutes Tetrahydrofuran.

Zugabe während acht Stunden: 52.4 g Äthylenketal von δ -Ketosebacinsäurediäthylester (MG = 316.384), gelöst in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran.

Hydrolyse: Mit 17.3 ml Wasser.

Ausführung: Wie bei Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal.

Ausbeute: 37 g, entsprechend 96.2% d.Th.

Siedepunkt: Kp 186⁰/1 Torr.

Analyse: C₁₂H₂₄O₄, MG = 232.312

Berechnet: C 62.04% H 10.41%

Gefunden: C 62.20% H 10.71%

Allgemeine Eigenschaften der Ketaldiole.

Die Ketaldiole sind hochviskose, farblose, in Wasser, Alkohol und Tetrahydrofuran lösliche Flüssigkeiten. Sie sind unlöslich in Äther.

V. Die Darstellung der Spiroketale

Darstellung von 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan (I, n = m = 2).

40.9 g Heptandiol-1,7-on-4-äthylenketal (MG = 190.234) werden mit 0.1 g p-Toluolsulfonsäure 10 Minuten lang auf 40-45⁰ erwärmt. Beim Abkühlen trennen sich aus dem Reaktionsgemisch zwei Phasen ab, von denen die obere aus Oxeton (1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan) besteht. 9.5 g des Spiroketals werden direkt erhalten, weitere 16 g nach Extrahieren der schwereren Glykolphase mit einer Benzinfraktion (Kp 60-70⁰/760 Torr).

Abgetrenntes Glykol: 12.5 g, Kp 97⁰/15 Torr, wasserlöslich, ätherunlöslich.

Berechnet werden : 13.55 g Glykol.

Ausbeute : 25.5 g Oxeton, entsprechend 92.6% d.Th.

Siedepunkt : Kp 159⁰/750 Torr

Brechungsindex : $n_D^{20} = 1.4485$; Literaturangabe (7): $n_D^{25} = 1.4461$

Dichte : $d_4^{20} = 1.0320$; Literaturangabe (7): $d_4^{25} = 1.0314$

Molfraktion : Gefunden: 33.28 Berechnet: 33.41

Verwendete Atomrefraktionen: $R_C = 2.418$, $R_H = 1.100$, $R_O(\text{Äther}) = 1.643$.

Literaturangaben (7): Molrefraktion = 33.12 (berechnet: 33.49).

Analyse: Die Probe wird mit Kaliumhydroxyd getrocknet.



Berechnet: C 65.60% H 9.44%

Gefunden: C 65.34% H 9.53%

Darstellung von 1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan (1, n = 2, m = 3).

Vorlage: 14.7 g Oktandiol-1,8-on-4-äthylenketal (MG = 204.26) und 0.05 g p-Toluolsulfonsäure.

Ausführung: Wie bei 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan.

Isolierte Glykollmenge: 4 g.

Berechnete Glykollmenge: 4.47 g.

Ausbeute: 9.3 g Spiroketal entsprechend 90.9% d.Th.

Siedepunkt: Kp 172-173⁰/750 Torr, Kp 61⁰/15 Torr.

Brechungsindex: $n_D^{20} = 1.4552$

Dichte : $d_4^{20} = 1.0197$

Molrefraktion : Gefunden: 37.85 Berechnet: 38.03

Analyse: Die Probe wird mit Kaliumhydroxyd getrocknet.



Berechnet: C 67.57% H 9.92%

Gefunden: C 67.57% H 10.19%

C 67.41% H 9.87%

Darstellung von 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan (I, n = m = 3)

Vorlage: 15.9 g Nonandiol-1,9-on-5-äthylenketal (MG = 218.286)
und 0.05 g p-Toluolsulfonsäure.

Ausführung: Wie bei 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan.

Isolierte Glykolmenge: 3.5 g

Berechnete Glykolmenge: 4.5 g

Ausbeute: 9.9 g Spiroketal, entsprechend 87% d.Th.

Siedepunkt: Kp 193⁰/750 Torr

Brechungsindex: $n_D^{20} = 1.4634$

Dichte: $d_4^{20} = 1.0167$

Molrefraktion: Gefunden: 42.35 Berechnet: 42.65

Analyse: Die Probe wird mit Kaliumhydroxyd getrocknet.

$C_9H_{16}O_2$, MG = 156.218

Berechnet:	C	69.19%	H	10.32%
Gefunden :	C	69.18%	H	10.43%
	C	68.96%	H	10.23%

Darstellung von 1,7-Dioxaspiro-[5,6]-dodekan (I, n = 3, m = 4).

Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Spiroketalen wird bei der Darstellung von 1,7-Dioxaspiro-[5,6]-dodekan keine Phasentrennung beobachtet. Deshalb wird die Ausführung wie folgt variiert.

34 g Dekandiol-1,10-on-5-äthylenketal (MG = 232.312), 0.05 g p-Toluol-sulfonsäure und 40 ml Benzin (Kp 65-70⁰/760 Torr) werden acht Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Benzinphase wird noch heiss abgetrennt, über Kaliumhydroxyd getrocknet, filtriert und destilliert. Der hellbraune Rückstand wird dreimal durch mehrstündiges Erhitzen mit Benzin extrahiert.

Isolierte Glykolmenge : 7.6 g, entsprechend 83.5% d.Th. neben 4.1 g Rückstand.

Berechnete Glykolmenge: 9.1 g

Ausbeute : 21.5 g Spiroketal, entsprechend 86.3% d.Th.

Siedepunkt : Kp 97⁰/12 Torr

Schmelzpunkt : Fp = 13⁰

Brechungsindex : $n_D^{20} = 1.4711$

Dichte : $n_4^{20} = 1.0073$

Molrefraktion : Gefunden: 47.25 Berechnet: 47.27

Analyse: Die Probe wird mit Kaliumhydroxyd getrocknet

$C_{10}H_{18}O_2$, MG = 170.244

Berechnet:	C	70.54%	H	10.66%
Gefunden :	C	70.60%	H	10.78%
	C	70.59%	H	10.51%

Die Infrarotspektren der Spiroketale.

Zur Aufnahme der Spektren diente ein Perkin-Elmer-Spektrometer, Modell 112 C (Einstrahl-Doppelweg-System). Die unverdünnten Spiroketale wurden in einer Schichtdicke von 0.02 ml mit Hilfe eines Natriumchlorid-Prismas spektrometrisch untersucht. Zur schärferen Auflösung der Bande bei etwa 2900 cm^{-1} wurde mit einem Calciumfluorid-Prisma und verdünnten Spiroketalösungen gearbeitet. Konzentration: $\frac{1}{7}$ molar. Lösungsmittel: Tetrachlorkohlenstoff. Schichtdicke: 0.218 mm. Die eingesetzten Spiroketale wurden vorher mikroanalytisch auf ihre Reinheit geprüft.

Jeweils zwei IR-Spektren wurden nacheinander aufgenommen. Das zweite IR-Spektrum von 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan wies im Gegensatz zum ersten eine sehr schwache Carbonylbande bei 1728 cm^{-1} und die für Wasser kennzeichnende Bande bei 1625 cm^{-1} auf, die durch Spuren an Luftfeuchtigkeit hervorgerufen sein müssen. Bei den homologen Spiroketalen wurde keine Carbonylbande gefunden. 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan erwies sich bereits bei der Herstellung analysenreiner Proben hygroskopischer als die übrigen Spiroketale. Die genannten Wellenzahlen sind in der beigefügten Tabelle eingeklammert. Für die abgeschätzten Intensitäten wurden folgende Symbole verwendet:

- sss = besonders stark
 - ss = sehr stark
 - s = stark
 - m = mittel-stark
 - w = schwach
 - sw = sehr schwach
 - ssw = besonders schwach
- Ferner bedeuten:
- D = Dublett
 - T = Triplett
 - Ttr = Tetraplett
 - F = Flanke
 - S = Schulter
 - B = Breite Bande

Allgemeine Eigenschaften der Spiroketale.

Die Spiroketale zeichnen sich durch ihre grosse Flüchtigkeit und einen erfrischenden Geruch aus, der, in den einzelnen Homologen nuanciert, dem Eukalyptusgeruch ähnelt. Sie lösen sich in Äther und Benzin, sind dagegen in Wasser fast unlöslich.

Die Molrefraktionen ergeben sich aus den experimentell ermittelten Daten für den Brechungsindex und die Dichte nach der Formel von Lorenz-Lorentz.

$$R_M = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{M}{d}$$

Umketalisierung von Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal (II, n = 1, m = 4).

Eine Phasentrennung in Spiroketal und Glykol unter den gleichen Bedingungen wie bei 1,6-Dioxaspiro-[4,4]-nonan wird nicht beobachtet. Erst unter thermischem Zwang destilliert ein zweiphasiges Gemisch über, dessen Kondensat zur Rekombination neigt. Doch können, ausgehend von 13.3 g Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal 3,5 g einer farblosen Flüssigkeit direkt abgetrennt werden und weitere 3.0 g nach Extrahieren der unteren Phase. Bei allen Destillationen treten grosse Verluste durch Polymerisation ein. Wie die Analyse ausweist, handelt es sich wahrscheinlich nicht um das erwartete 1,5-Dioxaspiro-[3,6]-dekan, $C_8H_{14}O_2$, sondern möglicherweise um das aus dem isomeren Vinylketon durch Dehydratisierung hervorgegangene (X), $(C_8H_{12}O)_2$.

Ausbeute	:	6.5 g, entsprechend 80.4% d.Th. bezogen auf $(C_8H_{12}O)_2$.
Eigenschaften	:	Kp 50°/10 Torr, farblos, polymerisationsfreudig, Geruch an Oxeton und auch Vinylketone erinnernd. Brom in Eisessig und Kaliumpermanganat in Wasser werden entfärbt. Das ist aber nicht für Vinylketone spezifisch, da auch die Spiroketale reduzierende Eigenschaften besitzen.
Analyse	:	Die Probe wird über Calciumoxyd getrocknet und redestilliert.
Gefunden	:	C 76.64% H 9.99%
Berechnet	:	
für $(C_8H_{12}O)_2$	:	C 77.37% H 9.74%
für $(C_8H_{14}O)_2$	:	C 67.57% H 9.92%

(Nach Ausführung der Analyse polymerisierte der Inhalt der geöffneten Ampulle).

Umketalisierung von Heptandiol-1,7-on-3-äthylenketal (II, n = 1, m = 3).

Die Ausführung und das äussere Erscheinungsbild entsprechen dem vorher beschriebenen Versuch mit Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal. Bei der Destillation treten grosse Verluste durch Polymerisation ein. So werden aus 12.9 g Ketaldiol lediglich 2.9 g einer farblosen Flüssigkeit (Kp 50-60°/12 Torr) isoliert, die beim Redestillieren und Stehenlassen schliesslich auch polymerisiert. Die Eigenschaften des Reaktionsproduktes ähneln dem aus Oktandiol-1,8-on-3-äthylenketal.

VI. Die Darstellung der Dibromketone

Darstellung von 1,8-Dibromoktan-4-on (XI, n = 2, m = 3).

6.2 g 1,6-Dioxaspiro-[4,5]-dekan (MG = 142.192) und 20 ml 66proz. Bromwasserstoffsäure werden fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Badtemperatur: 142⁰.

11.9 g, entsprechend 95.3% d.Th., werden in Form eines braunen Öles als Rohprodukt erhalten. Nach Lösen in 50 ml Chloroform wird zwei Stunden lang bei 0⁰ mit einer Spatelspitze Phosphorpentoxyd getrocknet, dann filtriert, unter Schütteln mit festem Calciumoxyd entsäuert, abermals filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Dibromketon wird vakuumdestilliert.

Kp 122-123⁰/0.6 Torr.

Ausbeute an Reinprodukt: 8.65 g entsprechend 69.5% d.Th.

Eigenschaften : 1,8-Dibromoktan-4-on ist eine farblose Flüssigkeit, die bei Kühlung mit Trockeneis zu farblosen Kristallen erstarrt. Sie färbt sich nach einiger Zeit leicht gelb, beim Stehenlassen an der Luft schliesslich sogar violett und reagiert stark sauer. Die Substanz löst sich in organischen Lösungsmitteln und teilweise auch in Wasser unter Rückbildung des Spiroketals.

Analyse: C₈H₁₄OBr₂, MG = 286.024

Berechnet:	Br	55.88 %	C	33.59 %	H	4.93 %
Gefunden :	Br	55.89 %	C	33.80 %	H	5.18 %
	Br	55.79 %				

Die Brombestimmungen werden nach Wickbold durchgeführt.

Darstellung von 1,9-Dibromnonan-5-on (XI, n = m = 3).

Vorlage : 7.8 g 1,7-Dioxaspiro-[5,5]-undekan (MG = 156.218) und 20 ml 66proz. Bromwasserstoffsäure.

Ausführung und allgemeine Eigenschaften: Wie bei 1,8-Dibromoktan-4-on.

Siedepunkt : Kp 142⁰/0.6 Torr

Ausbeute an Rohprodukt: 14.1 g, entsprechend 94% d.Th.

Ausbeute an Reinprodukt: 9.2g, entsprechend 61.2% d.Th.

Analyse : C₉H₁₆OBr₂, MG = 300.050

Berechnet:	Br	53.27 %	C	36.02 %	H	5.38 %
Gefunden :	Br	53.40 %	C	36.19 %	H	5.38 %
			C	35.85 %	H	5.38 %

Darstellung von 1,10-Dibromdekan-5-on (XI, n = 3, m = 4).

Vorlage : 8.5 g 1,7-Dioxaspiro-[5,6]-dodekan (MG = 170.244) und 20 ml 66proz. Bromwasserstoffsäure.

Ausführung und allgemeine Eigenschaften: Wie bei 1,8-Dibromoktan-4-on.

Siedepunkt : Kp 155⁰/1 Torr

Schmelzpunkt: Fp 28-29⁰

Ausbeute an Rohprodukt: 14.1 g, entsprechend 89.8% d.Th.

Ausbeute an Reinprodukt: 9.5 g, entsprechend 60.5% d.Th.

Analyse : C₁₀H₁₈OBr₂, MG = 314.076

Berechnet: Br 50.89% C 38.24% H 5.78%

Gefunden : Br 50.98% C 38.54% H 5.86%

Br 50.68%

Anmerkung: Die Herstellung der ω, ω' -Dihalogenketone direkt aus den Ketal-diolen erscheint unzweckmässig, wie Versuche mit Heptandiol-1,7-on-4-äthylenketal zeigen. Mit Chlorwasserstoff entsteht zwar 1,7-Dichlorheptan-4-on, das aber nicht mehr in befriedigender Reinheit zu isolieren ist.

VII. Ein neues Ketal des Mesoxalsäurediäthylesters und Versuche zur Darstellung aromatischer Spiroketale

Versuche zur Darstellung von Ketalen des Mesoxalsäurediäthylesters.

Alle Bemühungen, aus Mesoxalsäurediäthylester mit Orthoameisensäureäthylester und absolutem Äthanol nach der Methode von L.CLAISEN (57) das Diäthylketal und nach der Salmi-Methode mit Glykol und Benzol am Wasserabscheider (34) das Äthylenketal herzustellen, schlugen fehl in Übereinstimmung mit Versuchsergebnissen von E.VOGEL und H.SCHINZ (38). Statt dessen gelang es, auf folgende Weise ein neues Ketal zu gewinnen, bei dem es sich wahrscheinlich um den Spiroketalester (XII) der Mesoxalsäure mit Glykol handelt:

69.6 g (0.4 Mol) Mesoxalsäurediäthylester (MG = 174.15, Kp 103-108⁰/15 Torr), dargestellt nach Organic Syntheses aus Malonester mit Stickstoffdioxid, 27.3 g Glykol (MG = 62) und 0.1 g p-Toluolsulfonsäure werden 30 Stunden bei 0.01 Torr auf 50-60⁰ Badtemperatur erwärmt.

Molverhältnis Mesoxalester: Glykol = 1:1.1.

Die Vorlage wird mit Trockeneis in Trichloräthylen auf -70⁰ gekühlt.

Darin befinden sich nach beendeter Reaktion 31 g Äthanol; berechnet: 36.8 g.

Der zähflüssige Rückstand wird hochvakuumdestilliert.

Vorlauf : 20 g, Kp 55-130⁰/0.01 Torr
Hauptlauf : 37.5 g, Kp 130-150⁰/0.01 Torr (Überhitzung)
Rückstand : 5.2 g, gelbbraun, verharzt.
Ausbeute : 37.5 g, entsprechend 90.6% d.Th. bezogen auf Glykol.
Eigenschaften : Fp = 81⁰ (aus Äther), Kp 130-131⁰/0.01 Torr (gegen Ende der Destillation nicht völlig unverändert siedend, Geruch nach Form-
aldehyd), farblos, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloro-
form, Tetrahydrofuran, weniger löslich in Äther.

Zuweilen kristallisiert aus dem Vorlauf nach starkem Abkühlen zusätzlicher Spiroketalester aus, der Hauptlauf dagegen enthält eine nicht kristallisierbare, viskose Flüssigkeit, die wahrscheinlich aus Glykolestern der Mesoxalsäure besteht. Das im Hauptlauf enthaltende Kristallinat wird, gegebenenfalls nach Absaugen von den flüssigen Anteilen, aus Äther umkristallisiert. Im Vorlauf befindet sich Mesoxalester. Der harzartige Rückstand erweist sich als Polykondensat der Mesoxalsäure mit Glykol. Er löst sich bei längerem Stehen in konzentrierter Salzsäure.

Die Verwendung eines Überschusses an Mesoxalester erscheint notwendig, da das stöchiometrisch günstigere Molverhältnis Mesoxalester: Glykol = 1:2 nur zu Spuren von Spiroketalester führt. Ähnlich ist das Ergebnis beim Molverhältnis 1:3. In diesen Fällen wird sehr viel Polykondensat erhalten.

Analyse: $C_7H_8O_6$, MG = 188.134

Berechnet:	C	44.69%	H	4.29%
Gefunden:	C	44.47%	H	5.24%
	C	44.54%	H	5.37%

Lithiumalanat-Reduktion des Spiroketalesters.

21.7 g Spiroketalester (MG = 188.134), gelöst in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran lässt man unter Rühren und gelindem Rückfluss zu 8.5 g Lithiumalanat in 600 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzutropfen. Dauer: 8 Stunden. Anschliessend wird eine Stunde nachgerührt und am nächsten Tag unter Rühren mit 16 ml destilliertem Wasser hydrolysiert. Der abgesaugte Hydroxydniederschlag wird 60 Stunden lang im Soxhlet mit Tetrahydrofuran extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels von dem gesamten Auszug bleiben 12.8 g einer farblosen, viskosen Flüssigkeit zurück. 8.4 g davon erweisen sich als Glykol (Kp 93-94⁰/11 Torr). Weitere 4.4 g zeigen den Siedepunkt Kp 115⁰/0.01 Torr und werden redestilliert zur Analyse gegeben.

Analyse: $C_3H_8O_3$, MG = 92.094

Berechnet:	C	39.12%	H	8.76%
Gefunden:	C	39.05%	H	8.54%
	C	38.83%	H	8.56%

Löslichkeiten und Analysenergebnis der Substanz treffen für Glycerin zu.

Versuche zur Darstellung des Äthylenketals von Benzophenon-2,2'-dicarbonsäuredimethyl- bzw. -diäthylester.

Der Dimethyl- und Diäthylester werden aus dem Ketodilacton (d) der Benzophenondicarbonsäure hergestellt, die aus Phthalsäureanhydrid über Benzil-2,2'-dicarbonsäure in vier Stufen zugänglich ist (58). Die benzolische Lösung des Esters und Glykol im Molverhältnis = 1:1.1 werden mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator mehrere Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Trotz Variation der Konzentration und Katalysatormenge findet keine Umsetzung statt. Der eingesetzte Ester wird quantitativ zurückgewonnen. Unter den gleichen Bedingungen reagiert Benzophenon in 81proz. Ausbeute mit Glykol, wie ein Parallelversuch zeigt.

Eingesetzte Mengen:

60.8 g Dimethylester (MG = 298, Fp = 85-86°), 13.9 g Glykol (MG = 62), 50-250 ml Benzol und 0.1-l g p-Toluolsulfonsäure.

22.7 g Diäthylester (MG = 326, Fp = 73-75°), 4.8 g Glykol (MG = 62), 30-100 ml Benzol und 0.1-l g p-Toluolsulfonsäure.

Darstellung von o,o'-Dihydroxy methylbenzhydrol (XIII).

1.) Lithiumalanat-Reduktion von Benzophenon-2,2'-dicarbonsäuredimethylester:

56 g Ester (MG = 298), gelöst in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran, werden unter Rühren und gelindem Rückfluss während acht Stunden tropfenweise in eine Aufschwemmung von 14 g Lithiumalanat in 600 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. An der Eintropfstelle färbt sich die Lösung vorübergehend rot. Eine Stunde lang wird nachgerührt und am nächsten Tag mit 26 ml Wasser hydrolysiert. Das Absaugen vom Hydroxydniederschlag ist erschwert, da die Filterporen sehr schnell verstopft werden. Zweckmässig ist deshalb, die gesamte Lösung einzuengen, in eine Soxhlet-Hülse zu füllen und das Reduktionsprodukt extraktiv mit Tetrahydrofuran zu isolieren. Es ist in kaltem Wasser schwer löslich, ebenso in Äther, und wird vorteilhaft aus heissem Wasser umkristallisiert. Man gewinnt die Substanz in Form kleiner, farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt Fp 147-148°.

Ausbeute: 38.5 g, entsprechend 84% d.Th.

Analyse: $C_{15}H_{16}O_3$, MG = 244.28

Berechnet:	C	73.75%	H	6.60%
Gefunden:	C	73.53%	H	6.59%
	C	73.46%	H	6.46%

2.) Lithiumalanat-Reduktion von Benzophenon-2,2'-dicarbonsäurediäthylester:

Zur Ausführung vergleiche 1.) .

Einsatz: 20 g Ester (MG = 326), 300 ml absolutes Tetrahydrofuran, 4 g Lithiumalanat.

Reaktionszeit: sieben Stunden. Hydrolyse: mit 7.5 ml Wasser.

Ausbeute: 12.3 g, entsprechend 82.2% d.Th.

3.) Lithiumalanat-Reduktion des Ketodilactons der Benzophenon-2,2'-dicarbonsäure:

27.5 g Ketodilacton (MG = 252), gelöst in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran werden in acht Stunden tropfenweise zu einer Aufschwemmung von 9.5 g Lithiumalanat in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Zur Hydrolyse werden 18 ml Wasser verwendet. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei 1.).

Ausbeute: 23.8 g, entsprechend 89.4% d.Th.

Analyse:

Berechnet:	C	73.75%	H	6.60%
Gefunden :	C	73.79%	H	6.47%
	C	73.96%	H	6.37%

Versuche zur selektiven Oxydation von o,o'-Dihydroxy methylbenzhydrol (XIII).

Die sekundäre Carbinolgruppe des Triols (XIII) sollte unter Schonung der beiden primären Alkoholfunktionen zur Carbonylgruppe oxydiert werden. Als Oxydationsmittel fanden jeweils stöchiometrische Mengen von FeCl_3 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ und H_2O_2 bei Temperaturen bis 100° Verwendung. Lösungsmittel war Eisessig. Die Reaktionszeit betrug maximal 12 Stunden. Bei allen Versuchen entstanden rotbraune, klare, viskose Flüssigkeiten, aus denen reine Umsetzungsprodukte nicht gefasst werden konnten.

Ausführung: 10 g Triol (XIII), 70 ml Eisessig, 4.7 g Perhydrol (30proz. H_2O_2) und fünf Tropfen konzentrierte Schwefelsäure werden acht Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleibende rotbraune Sirup löst sich in Äther. Die Ätherlösung wird mit 10proz. Natriumbicarbonatlösung, anschliessend mit reinem Wasser entsäuert und dann eingengt. Bei der Hochvakuumdestillation des Rückstandes (K_p 169-181 $^\circ$ /0.005 Torr) werden 5.2 g einer gelblichen, zähen Flüssigkeit erhalten, die nach zweitägigem Stehen teilweise kristallisiert. Von den anhaftenden Schmierern wird das Kristallinat dadurch befreit, dass man es in wenig Aceton löst und viel Petroläther hinzusetzt. Das isolierte Kristallinat (0.5 g) ist farblos, zeigt ein Schmelzintervall von 99-108 $^\circ$, löst sich in organischen Lösungsmitteln ausser in Petroläther; mit Wasser bildet es Schmierern.

Darstellung von o,o'-Dihydroxymethyl-Phenylbenzylcarbinol (XIV).

Die Lösung von 25.4 g des Methylesters von α -Hydroxydibenzyl-o,o'-dicarbonsäurelacton (e) (MG = 282) in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Rühren und gelindem Rückfluss während acht Stunden tropfenweise in eine Aufschwemmung von 6.5 g Lithiumalanat in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Nach fünfzehn Stunden wird mit 12 ml Wasser hydrolysiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei der Reduktion des Benzophenondicarbonsäuredimethylesters.

Ausbeute: 21.2 g, entsprechend 91.2% d.Th.

Eigenschaften: $F_p = 129-130^0$ (aus Wasser), farblos, feine, verfilzte Nadeln, leicht löslich in Tetrahydrofuran, schwer löslich in Äther und kaltem Wasser.

Analyse: $C_{16}H_{18}O_3$, MG = 258.304

Berechnet:	C	74.39%	H	7.02%
Gefunden:	C	74.37%	H	7.03%

Versuch der selektiven Oxydation von (XIV).

Das Triol (XIV) wird mit der stöchiometrischen Menge Perhydrol und einigen Tropfen Schwefelsäure 12 Stunden auf etwa 100^0 erwärmt. Aus der rotbraunen, hochviskosen Flüssigkeit, die zurückbleibt, lässt sich kein einheitliches Material isolieren.

B. Syntheseansätze für ω, ω' -Dihydroxy- α -Diketone

A cyloinkondensationsversuche

Als Apparatur diente die umstehend skizzierte Anlage, die den Prinzipien von V.L.HANSLEY (59) bei der Acyloinkondensation höherer Fettsäureester Rechnung trägt. Dazu gehört eine absolut trockene und Sauerstoff-freie Stickstoffatmosphäre und feine Dispersion des Natriummetalls. Eine Ventilflasche am Ende der Apparatur sorgte für einen geringen Stickstoffüberdruck. Der hochprozentige Glühlampensteinstoff wurde durch alkalische Dithionitlösung von den letzten Sauerstoffanteilen befreit.

Für die feine Zerteilung des Natriums sorgte ein Hershberg-Rührer.

Durchmesser der grössten Natriumpartikel = $1/10$ mm.

Die verwendeten Ester waren entsäuert, scharf getrocknet und sorgfältig destilliert, vgl. (60). Sinngemäss wurde bei γ -Butyrolacton verfahren.

1.) Umsetzung von γ -Phenoxybuttersäureäthylester.

Zur Darstellung von γ -Phenoxybuttersäureäthylester vgl. (61).

5.75 g Natrium ($1/4$ Grammatom) werden in 150 ml absolutem Xylol unter Stickstoffatmosphäre fein dispergiert. Bei ca. 130^0 , knapp unter der Rückflusstemperatur des Xylolgemisches, werden 26 g γ -Phenoxybuttersäureäthylester ($1/8$ Mol), gelöst in 50 ml absolutem Xylol, innerhalb 3.5 Stunden unter intensivem Rühren tropfenweise hinzugefügt. Dabei verfärbt sich das zunächst von dispergiertem Natrium violettfarbene Reaktionsgemisch über hellbeige nach erdbraun. Das Metall wird quantitativ umgesetzt. Eine $3/4$ Stunde wird bei ca. 130^0 nachgerührt, dann das abgekühlte Reaktionsgemisch bei $0-10^0$ mit 8 ml konzentrierter Schwefelsäure, gelöst in 50 ml Wasser, hydrolysiert. Die rotbraune Xylollösung wird von dem Natriumsulfathydrat abdekantiert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung säurefrei-, dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über geglühtem Natriumsulfat und Abdestillieren von Xylol im Wasserstrahlvakuum hinterbleibt ein brauner, öligler Rückstand, der bei der Hochvakuumdestillation ein farbloses Öl ($K_p 25-35^0/3 \cdot 10^{-3}$ Torr) und ein hellbraunes, hochviskoses, bei längerem Stehen teilweise wachsartig erstarrendes Öl ($K_p 95-110^0/3 \cdot 10^{-3}$ Torr) ergibt. Bevor die zweite Fraktion übergeht, isoliert man eine grössere Menge Phenol, das den Kühler verstopft.

2.) Umsetzung von γ -Benzyloxybuttersäureäthylester.

Die Darstellung von γ -Benzyloxybuttersäureäthylester erfolgt nach (62). Zu 7.7 g Natrium ($1/3$ Grammatom), dispergiert in 150 ml absolutem Xylol, lässt man unter intensivem Rühren in $4\frac{3}{4}$ Stunden bei $105-115^0$ eine Lösung von 37 g

γ -Benzyloxybuttersäureäthylester (1/6 Mol) in 70 ml absolutem Xylol hinzutropfen. Dabei wird das Natrium-Metall quantitativ umgesetzt. Eine halbe Stunde wird nachgerührt, dann abgekühlt und bei 0° mit 9.5 ml konzentrierter Schwefelsäure, gelöst in 180 ml Wasser, hydrolysiert. Die Xylollösung wird nach Abtrennen von der wässrigen Phase wie bei 1.) weiter verarbeitet.

Aus 13 g des zähöligen, braunen Rückstandes werden nach zweimaligem Destillieren 6.9 g Hauptlauf erhalten, der in vier Fraktionen ein Siedeintervall von K_p 110-165°/3·10⁻³ Torr überspannt. Eine einheitlich siedende Fraktion von K_p 136-138°/0.001 Torr wird zur Analyse gegeben und lässt sich mit -0.34% Abweichung der Formel C₂₂H₂₅O₃ (Acyloin-Wasser) zuordnen. Beim Erhitzen mit 70proz. Essigsäure spaltet die Substanz Benzaldehyd ab.

Analyse:

Gefunden:	C	77.73%	H	7.40%
Berechnet: für C ₂₂ H ₂₅ O ₃ , MG = 338.428	C	78.07%	H	7.74%

3.) Umsetzung von γ -Butyrolacton.

Zu 11.5 g Natrium (1/2 Grammatom), dispergiert in 250 ml absolutem Xylol, lässt man während zwei Stunden bei ca. 130° eine Lösung von 43 g (1/2 Mol) γ -Butyrolacton in 50 ml absolutem Xylol hinzutropfen. Die exotherme Reaktion kommt erst oberhalb des Schmelzpunktes von Natrium mit nennenswerter Geschwindigkeit in Gang und führt trotz Variation von Reaktionszeit und Konzentration immer zu hellbraunen, zusammenklebenden, nach dem Abkühlen spröden Klumpen, die dispergiertes Natrium einschliessen. Bei der sauren Hydrolyse scheidet sich ein braunes Öl ab. Die Xylollösung enthält 9.5 g γ -Butyrolacton. Aus der wässrigen Phase wird nach Ausäthern eine gelbweisse Substanz isoliert, die bei -10° bis -15° erstarrt und rektifiziert wird (K_p 210-215°/3·10⁻³ Torr, Überhitzung).

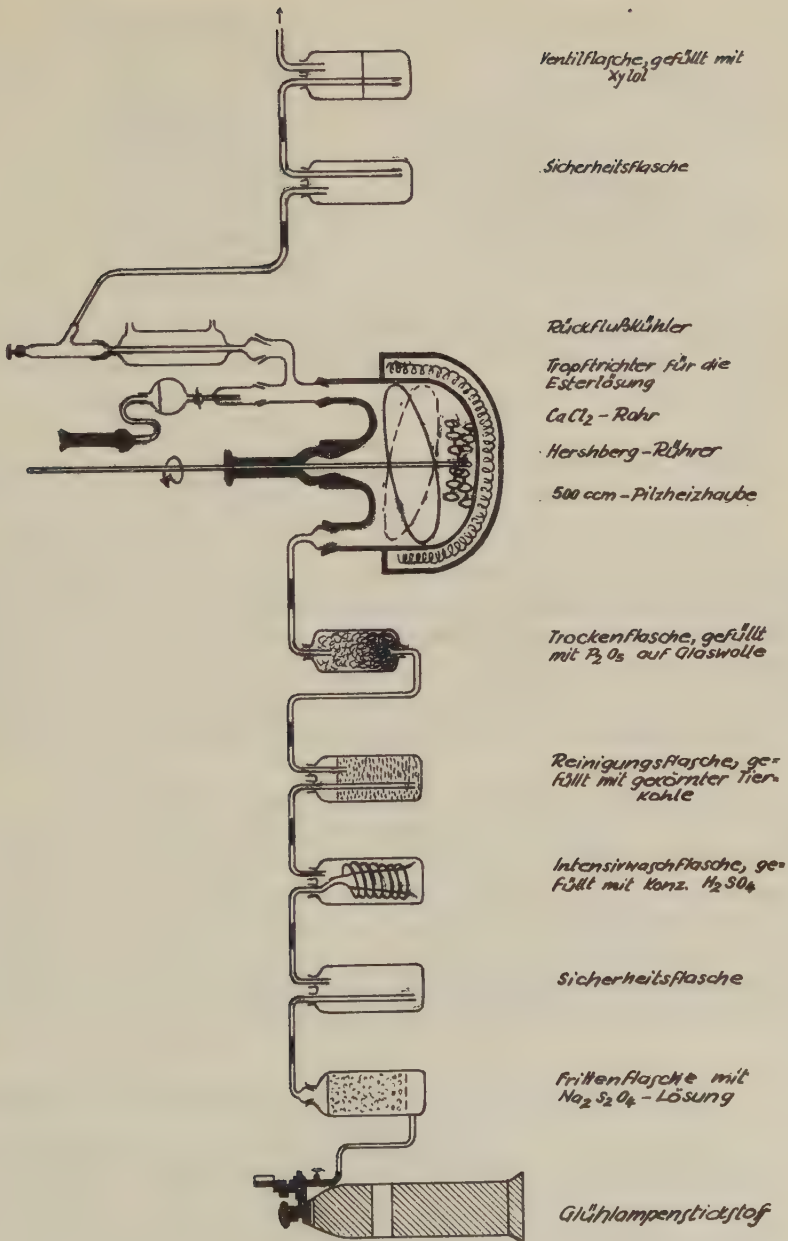
Analyse:

Gefunden:	C	56.28%	H	7.54%
Berechnet: für C ₈ H ₁₄ O ₄ (α -Diketon)	C	55.16%	H	8.1 %
für C ₈ H ₁₆ O ₄ (Acyloin)	C	54.53%	H	9.15%

Kondensationsversuche mit Glyoxylsäureesterhalbacetal und Diacetyl.

Die Darstellung von Glyoxylsäureesterhalbacetal erfolgt durch Criegeespaltung von Weinsäurediäthylester mit Bleitetraacetat (63).

Je 3 g Glyoxylsäureesterhalbacetal und 0.8 g Diacetyl (1/100-Mol-Ansatz) werden mit verschiedenen Lösungsmitteln und katalytischen Mengen Piperidin bzw. Piperidinacetat mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt.



	<u>Katalysatormenge</u>	<u>Lösungsmittel</u>
1.)	3 Tropfen Piperidin + 3 Tropfen Eisessig	10 ml absolutes Äthanol
2.)	3 Tropfen Piperidin	7 ml absolutes Äthanol
3.)	3 Tropfen Piperidin	7 ml Eisessig
4.)	3 Tropfen Piperidin	ohne Lösungsmittel
5.)	3 Tropfen Piperidin	10 ml Acetanhydrid
6.)	3 Tropfen Piperidin	10 ml absolutes Benzol

Ergebnis: Kein oder nur geringer Umsatz von Diacetyl, Braunfärbung des Reaktionsgemisches. Als Destillationsrückstand verbleibt jeweils ein braunes Öl oder Harz.

Versuche zur Darstellung des Hypochlorits von 1,1'-Dihydroxy-1,1'-Dicyclopentyl.

1,1'-Dihydroxy-1,1'-Dicyclopentyl wird aus Cyclopentanon durch Pinakolreduktion mit Aluminium hergestellt (64). Zur Darstellung des Hypochlorits dient die Analogievorschrift für 1-Methylcyclopentylhypochlorit von T.L.CAIRNS und B.E.ENGLUND (44). Die angegebenen Reaktionsbedingungen erweisen sich aber insofern als unzweckmässig, als Dihydroxy-dicyclopentyl in der wässrigen Phase praktisch nicht umgesetzt, sondern in Form eines voluminösen Kristallisats, offenbar des Hydrats, zurückgewonnen wird. Deshalb wird die Methode wie folgt variiert:

Die Lösung von 5 g Dihydroxydicyclopentyl in 100 ml Benzol wird mit 250 ml Wasser und 2.25 g Natriumhydroxyd unter Rühren vermischt. Bei 10° wird zwei Stunden lang Chlor eingeleitet. Aus dem neutral gewaschenen Benzolextrakt wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Badtemperatur = 40-50°. In dem zurückbleibenden Kristallisat befinden sich wenige Tropfen eines gelben Öls, das nach Chlor riecht. Eine Trennung ist nicht möglich. Bei einer Badtemperatur von 60-70° tritt nach etwa 15 Minuten, wahrscheinlich durch Oxydationsvorgänge herbeigeführt, schlagartig Dunkelfärbung des Materials ein.

Darstellung von Hexantetracarbonsäure-1,3,4,6 aus Dicyclopentadien.

a) Darstellung von Cyclopentenylchlorid (65).

Ausbeute bei der Pyrolyse von Dicyclopentadien zu Cyclopentadien:
ca. 86% d.Th.

Ausbeute an redestilliertem Cyclopentenylchlorid: 68% d.Th.

Wichtig ist, das gereinigte Cyclopentenylchlorid sofort zu Dicyclopentenyl weiterzuverarbeiten, somit diese Verbindung innerhalb eines Tages aus Dicyclopentadien herzustellen.

- b) Darstellung von Δ^2 2'-Dicyclopentenyl durch Wurtz'sche Synthese mit Magnesium (66).

Reinausbeute: 91% d.Th.

- c) Die Darstellung der Hexantetracarbonsäure erfolgt entsprechend der Analogievorschrift für die Butantetracarbonsäure, vgl. (67).
650 ml 50proz. Salpetersäure ($d = 1.317$) und 0.3 g Ammoniumvanadat werden vorgelegt und auf 50-60° Innentemperatur erwärmt. Bei intensivem Rühren werden 104 g Dicyclopentenyl MG = 134.212, langsam hinzuge tropft. Unter Entwicklung von nitrosen Gasen findet eine recht exotherme Reaktion statt, die durch Eiskühlung gemässigt wird, sobald die Temperatur über 60° ansteigt. Nach spätestens zwei Stunden ist das Eintropfen beendet. Neben der oxydativen Spaltung findet eine Verharzung des Ausgangsmaterials statt. Zwei Stunden wird noch nachgerührt, dann das Produkt bei 70° Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum bis auf etwa 200 ml eingengt. Beim Abkühlen kristallisiert aus der mit Wasser verdünnten Lösung die Hexantetracarbonsäure in fast weissen Kristallen aus, die mit Äther gewaschen werden. Nach Umkristallisieren aus Wasser schmilzt die Säure bei 200-201.5°. Zum Vergleich der von L.RUZICKA für die sogenannte Transsäure angegebene Schmelzpunkt: $F_p = 202-203^\circ$. (Bei der Hexantetracarbonsäure-1,3,4,6 hat man grundsätzlich ein Racemat und eine Mesoform zu erwarten.)

Aus der Mutterlauge wird eine zusätzliche Menge Kristallisat isoliert.

Durchschnittliche Ausbeute: 26.5 g, entsprechend 13% d.Th.

Maximale Ausbeute : 36.2 g, entsprechend 17.8% d.Th.

Analyse : $C_{10}H_{14}O_8$, MG = 262.212

Berechnet : C 45.80% H 5.38%

Gefunden : C 45.67% H 5.37%

Darstellung von γ, δ -Diketoazelaininsäure- γ -mono-(p-Nitrophenyl)-hydrazon.

- a) Michaeladdition von Dihydroresorcin an Acrylsäureäthylester zu β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäureäthylester (IV, $n = 2$). (50)

Ausbeute: ca. 40% d.Th. $F_p = 128^\circ$ (aus Wasser)

- b) Darstellung von β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure (XVII).

(Zur Synthese aus δ -Ketoazelaininsäure vgl. (47)).

60 g β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäureäthylester werden in 2 l Wasser und 10 ml konzentrierter Salzsäure 3-4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Einengen der Lösung im Wasserstrahlvakuum gewinnt man β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure, $F_p = 181-182^\circ$. (Mehrstündiges Rückflussskochen des Esters mit konzentrierter Salzsäure bewirkt dagegen die Säurespaltung zu δ -Ketoazelaininsäure.)

Ausbeute: 45.5-48 g, entsprechend rund 90% d.Th.

c) Darstellung von p-Nitrophenylantidiazotat (68).

d) Japp-Klingemann-Reaktion mit β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure.

24 g p-Nitrophenyldiazotat werden in 750 ml Wasser gelöst, filtriert und bei 0° unter Rühren mit 50 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die eiskalte Suspension des Diazoniumsalzes wird in einer halben Stunde unter Rühren einer auf 0° abgekühlten Lösung von 18.5 g β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure (MG = 184) in 50 g Wasser und 50 g Natriumhydroxyd tropfenweise zugesetzt. Dabei entsteht ein tiefblaues Reaktionsgemisch, das bei 0-10° 3 Stunden gerührt und anschliessend mit konzentrierter Salzsäure auf pH = 4 eingestellt wird (Farbumschlag über rot nach gelb). Der abgesaugte Niederschlag wird dreimal aus einem Dioxan-Wassergemisch umkristallisiert und gegebenenfalls zur Entfernung eines roten Kupplungsproduktes mit Äther gewaschen. Fp = 192° (gelbe, feine Nadeln).

Ausbeute: 21.1-22.8 g, entsprechend 60 - 65% d.Th.

Analyse: $C_{15}H_{17}O_7N_3$, MG = 351.31

Berechnet:	C	51.28%	H	4.88%	N	11.96%
Gefunden:	C	51.33%	H	5.14%	N	11.58%

e) Japp-Klingemann-Reaktion mit β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure-äthylester.

Ausführung: Wie bei β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure; an Stelle von 18.5 g der Säure werden 21.5 g β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäureäthylester eingesetzt. Es resultiert dasselbe Endprodukt. Der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression.

Ausbeute: 21.6 g, entsprechend 61% d.Th.

f) Japp-Klingemann-Reaktion ohne Verwendung von p-Nitrophenyldiazotat.

Man kann an Stelle des p-Nitrophenyldiazotats, das für die Dosierung Vorteile bietet, frisch hergestellte Diazoniumsalzlösung verwenden, sofern man einen Überschuss an salpetriger Säure vermeidet. Diese vereinfachte Methode ist wegen Arbeitersparnis vorzuziehen.

26.8 g p-Nitranilin werden in 57 ml Wasser und 57 ml konzentrierter Salzsäure heiss gelöst und dann auf 153 g Eis gegossen (vgl. Gattermann). Diazotiert wird mit 13.1 g Natriumnitrit, gelöst in 33 ml Wasser. Die Diazoniumsalzlösung wird mit 880 ml Eiswasser verdünnt und wie üblich einer Lösung von 31 g β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäureäthylester in 730 ml Wasser und 73 g Natriumhydroxyd zugesetzt. Molverhältnis Ester : p-Nitranilin : Natriumnitrit = 1 : 1.33 : 1.31.

Ausbeute: 21.5-23.4 g, entsprechend 41.9-45.6% d.Th.

Anmerkung: Eine Konzentrationserhöhung wirkt sich bei der Japp-Klingemann-Reaktion unvorteilhaft aus.

Verseifungsversuch.

10 g des Mono-(p-Nitrophenyl)-hydrazons und 500 ml konzentrierte Salzsäure werden vier Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschliessend im Vakuum eingengt. Dabei entstehen braune Schmierer. Auch nach Neutralisation mit konzentrierter Ammoniaklösung und Ausäthern der wässrigen Lösung (gegebenenfalls zur Entfernung von p-Nitrophenylhydrazin) wird ausser Ammonchlorid keine definierte Substanz gefunden.

Verseifung des Mono-(p-Aminophenyl)-hydrazons.

Das p-Aminophenylhydrazon wird wie folgt hergestellt und hydrolysiert: 10 g p-Nitrophenylhydrazon (MG = 351.31) werden in 300 ml destilliertem Dioxan gelöst und mit Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Dauer: 1.5 Stunden. Aufgenommene Wasserstoffmenge: 1850 ml (Berechnet: ca. 1900 ml). Nach Absaugen des Katalysators wird mit konzentrierter Salzsäure ein pH = 5-6 eingestellt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 50 ml konzentrierter Salzsäure drei Stunden unter Rückfluss erhitzt, die erkaltete Lösung anschliessend 15 Stunden mit Äther perforiert. Aus der Ätherlösung werden 5.4 g eines Kristallisats isoliert, das nach seinem Schmelzintervall ($F_p = 92-165^0$) und dem Siedepunkt des daraus hergestellten Äthylesters ($K_p 41-48^0/0.005$ Torr) als ein Gemisch von Bernsteinsäure und Glutarsäure anzusprechen ist. Eine höher siedende, gelbe Esterfraktion (γ, δ -Diketoazelaensäurediäthylester) wird nicht gefunden. Die wässrige Lösung enthält das Hydrochlorid von p-Phenylendiamin; 1.9 g werden in Form eines sandfarbenen Kristallisats vom Schmelzpunkt $F_p = 275^0$ isoliert. Die Verseifung mit Alkali führt zu ätherlöslichem p-Phenylendiamin, $F_p = 138-139^0$. Versetzt man das Hydrochlorid mit wenig Ferrichloridlösung, so tritt eine tiefgrüne Färbung auf, die in wenigen Sekunden nach violett umschlägt. Die wässrige Lösung des Hydrochlorids erzeugt auf Holz eine ziegelrote Färbung, die durch Alkalizusatz zerstört wird. Alle diese Beobachtungen sind für p-Phenylendiaminhydrochlorid kennzeichnend. Bernsteinsäure und Glutarsäure treten auch bei der später beschriebenen Hydrolyse von γ -Oximino- δ -Ketoazelaensäure auf.

Darstellung von γ -Oximino- δ -Ketoazelaensäure (XVIII).

51.7 g β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure (MG = 184.186) werden in 550 ml Tetrahydrofuran und 55 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Bei 0^0 lässt man während einer Stunde unter Rühren eine Lösung von 20 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser hinzutropfen. Fünf Stunden wird nachgerührt, dann die kochsalzhaltige wässrige Phase abgetrennt und aus der Tetrahydrofuranphase das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum fast vollständig abdestilliert. Temperatur des Wasserbades: 60^0 . Das schwach gelbliche Kristallisat wird nach dem Erkalten abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über Natriumhydroxyd getrocknet.

Ausbeute	: 47.5 g, entsprechend 73.2% d.Th.
Eigenschaften	: Fp = 143,5-145 ⁰ (aus Aceton-Petroläthergemisch), in reinem Zustand farblose Kristalle, löslich in Wasser, Tetrahydrofuran, Alkohol, Aceton, wenig löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. Im sauren Medium löst sich die Substanz farblos, im alkalischen gelb; dabei handelt es sich um eine reversible Farb-reaktion.
Analyse	: C ₉ H ₁₃ O ₆ N, MG = 231.202
Berechnet	: N 6.06%
Gefunden	: N 5.94%

Die erhaltene Säure ist identisch mit dem Produkt, das nach H.v.Pechmann durch Umsetzung von β -(2,6-Dioxocyclohexyl-1)-propionsäure mit gesättigter Natriumnitritlösung in 30proz. Ausbeute gewonnen wird. Der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression. Doch ist die Substanz farblos und nicht hellgelb gefärbt, wie es noch in der Literatur (47) heisst. Die Gelbfärbung rührt von einer Verunreinigung her. Waschen mit Äther führt zu einem fast farblosen Produkt, das durch Umkristallisieren aus Aceton-Petroläthergemisch vollkommen farblos wird.

Darstellung des Dioxims der γ, δ -Diketoazelaensäure.

2,3 g Oximketosäure (MG = 231, Fp = 144⁰), in wenig Wasser gelöst, werden mit einer gesättigten Lösung von 0.7 g Hydroxylaminhydrochlorid (MG = 69.5) und einer Spatelspitze Natriumbicarbonat versetzt. pH = 3.5-4.

Ausbeute	: 2.1 g, entsprechend 85.7% d.Th.
Schmelzpunkt	: Fp = 173-175 ⁰ (aus Wasser).
Analyse	: C ₉ H ₁₄ O ₆ N ₂ , MG = 246.22
Berechnet	: N 11.38%
Gefunden	: N 11.28%

Verhalten des Monoxims gegenüber verdünnter Natronlauge.

Eine Lösung von 5 g Oximketosäure (MG = 231, Fp = 144⁰) in 100 ml 1n Natronlauge wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschliessend mit 1:5 verdünnter Schwefelsäure bis pH = 4 angesäuert und mit Äther fünf Stunden perforiert. Dabei wird das eingesetzte Produkt zurückgewonnen. 3.1 g vom Schmelzpunkt Fp = 144⁰ werden isoliert. Dieser Versuch spricht gegen die Imidstruktur (XIX) und für die Oximstruktur (XVIII), bei der man unter diesen Bedingungen Stabilität erwarten darf.

Versuche zur Darstellung von γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäurediäthylester.

58 g γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure (MG = 231.202), 125 ml 99proz. Äthanol, 250 ml Benzol und 2.5 ml konzentrierte Salzsäure werden solange am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abtrennt. Dauer: ca. 8 Stunden. Die erkaltete Lösung wird unter intensivem Rühren mit 30 g Natriumbicarbonat entsäuert, danach von dem anorganischen Rückstand abgesaugt. Das Abdestillieren des Lösungsmittels geschieht bei möglichst niedriger Temperatur im Wasserstrahlvakuum. Bei der Hochvakuumdestillation der verbleibenden braunen Flüssigkeit treten gegen Schluss Zersetzungserscheinungen auf.

Fraktion I : 7.5 g, farblos, Kp 78-80°/0.01 Torr

Fraktion II : 5 g (mit Zwischenlauf), gelblich, Kp 125-130°/0.01 Torr

Fraktion III : 24.3 g, gelb Kp 130-140°/0.01 Torr. Badtemperatur: ca. 160°

Aus Fraktion III werden 0.2 g eines weissen Kristallisats isoliert und als Bernstein-säureanhydrid identifiziert: Fp = 120° (sublimiert), wasserlöslich, in Äther fast unlöslich, gibt mit Ammoniak Succinimid (Fp 125-126°, sublimiert).

Analyse: $C_4H_4O_3$, MG = 100.07

Berechnet: C 48.01% H 4.03%

Gefunden: C 48.02% H 4.18%

Beim Redestillieren wird beobachtet, dass die höher siedenden Fraktionen teilweise in niedriger siedende übergehen.

Die Analysenproben von fünf einheitlich siedenden Fraktionen, die schliesslich herausgeschält werden, zeigen an, dass es sich um Mehrkomponentengemische handeln muss. Die C, H, N-Werte lassen sich weder dem Ester, noch eventuell durch Spaltung daraus hervorgegangenen Verbindungen zuordnen.

Versuche zur Darstellung von γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäuredimethylester.

29 g (ca. 1/8 Mol) γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure werden in 200 ml absolutem Methanol gelöst und bei 40° unter Rühren tropfenweise mit ätherischer Diazomethanolösung versetzt, die man in fünf Portionen aus je 10 g Nitrosomethylharnstoff und 30 ml 40proz. Kalilauge mit 100 ml Äther bereitet (vgl. Org. Synth.). Wenn keine weitere Gasentwicklung mehr erfolgt, wird noch zwei Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt, dann das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand hochvakuumdestilliert.

Vorlauf : Kp 65-147°/0.7 Torr

Hauptlauf : Kp 147-160°/0.7 Torr, 15.4 g, farblos, ölig.

Rückstand : 7 g, verkohlt.

Beim Redestillieren des Hauptlaufes werden schliesslich zwei einheitlich siedende Fraktionen erhalten. Ihre C,H,N-Werte lassen sich weder dem erwarteten Ester, noch anderen zu diskutierenden Verbindungen zuordnen.

Oximsplaltungsversuche mit γ -Oximino- δ -Ketoazelainsäure.

A. Spaltungsversuche mit verdünnter Salpetersäure.

Eine Lösung von 11.5 g (0.05 Mol) Oximinoketoazelainsäure in 75 ml destilliertem Wasser wird unter Rühren auf 90-95⁰ erwärmt. Bei Zugabe von 3 ml reiner konzentrierter Salpetersäure (evtl. erst nach Erzeugen einer lokalen Überkonzentration) springt eine lebhafte Kettenreaktion an, bei der ca. 800 ml gasförmige Reaktionsprodukte, zum Teil Stickstoffdioxid, innerhalb weniger Minuten ausgeworfen werden. Die angegebene Temperatur wird weitere 10 Minuten eingehalten. Danach kühlt man das Reaktionsgemisch ab und stellt bei 0-10⁰ durch Zugabe von festem Natriumhydroxyd einen pH = 3.5 ein. Die gelbbraune Lösung wird mit Äther perforiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels von der gelben Ätherlösung erhält man ein gelbweisses, kristallines Gemisch. Das Schmelzintervall ist breit: ca. 90 bis ca. 150⁰. Maximal werden 10.5 g Reaktionsprodukt gewonnen, das noch etwas Stickstoff enthält.

B. Spaltungsversuche mit Natriumbisulfit.

7.7 g Oximinoketosäure (MG = 231) werden in 40 ml Wasser gelöst. Mit 5-10 g Natriumbicarbonat wird ein pH = 6-7 eingestellt. Dann werden 11 g Natriumbisulfit hinzugefügt. Molverhältnis Oximinoketosäure : Natriumbisulfit = 1 : 3. Die klare, hellbraune Lösung wird in etwa 10 Stunden auf dem Dampfbad eingengt und dann mit 6 ml konzentrierter Schwefelsäure, gelöst in 18 ml Wasser, hydrolysiert. Eine weitere Stunde wird auf dem Dampfbad erwärmt und anschliessend die abgekühlte Lösung mit soviel Wasser versetzt, dass sich der Bodenkörper gerade löst. Nach Perforieren mit Äther werden maximal 4.2 g eines gelbweissen Kristallisats isoliert, dessen Schmelzintervall von ca. 90-160⁰ reicht. Das Reaktionsprodukt ist leicht wasserlöslich, wenig löslich in Äther und völlig stickstofffrei. Bei der vorher beschriebenen oxydativen Spaltung entsteht im wesentlichen das gleiche Produkt.

Veresterung der Spaltprodukte mit Äthanol.

Zu A. 70 g von Produkt A, 125 ml 99proz. Äthanol, 250 ml Benzol und 2 ml konzentrierte Salzsäure werden sechs Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt und dabei 37 ml äthanolhaltiges Wasser abgeschieden. Von den 66.5 g Rohester, die zunächst isoliert werden, lassen sich bei der Hochvakuumdestillation zwei Fraktionen trennen:

Fraktion I : 45.9 g, farblos, Kp 45-52⁰/0.01 Torr, wasserunlöslich, löslich in organischen Lösungsmitteln und in konzentrierter Salzsäure.

Fraktion II : 2.8 g, gelb, Kp 120⁰/0.01 Torr, wasserunlöslich, löslich in organischen Lösungsmitteln.

Fraktion II wird durch die Analyse als Diketoazelaensäurediäthylester ausgewiesen.

Analyse: $C_{13}H_{20}O_6$, MG = 272.29

Berechnet: C 57.34% H 7.40%

Gefunden: C 57.22% H 7.57%

Fraktion I erweist sich als Gemisch zweier Ester, die sich bei der sorgfältigen Destillation mit Hilfe einer wirksamen Kolonne trennen lassen. Die Ester liegen in annähernd gleichen Mengen vor.

Fraktion Ia : Kp 41.5⁰/0.005 Torr

Fraktion Ib : Kp 48.5⁰/0.005 Torr

Zu B. Bei der analogen Veresterung von 40 g des Produktes B erhält man folgende Fraktionen:

Fraktion I : 37.6 g einer farblosen Flüssigkeit.

Fraktion II : 12.2 g eines uneinheitlich siedenden Öls. Daraus kristallisieren 0.7 g einer farblosen, sauren Verbindung von Fp 182-185⁰ aus.

Das Kristallinat erweist sich als Bernsteinsäure, Fp 188⁰. Mit Ammoniak entsteht Succinimid, Fp 126⁰.

Aus Fraktion I erhält man durch sorgfältige Kolonnendestillation im Wasserstrahlvakuum:

Fraktion I₁ : 14.3 g, Kp 103-104⁰/13 Torr

Fraktion I₂ : 10.7 g (Zwischenlauf), Kp 104-109⁰/13 Torr

Fraktion I₃ : 11.2 g Kp 109-110⁰/11 Torr

Die Fraktionen I₁ und I₃ sind identisch mit den aus Produkt A gewonnenen Fraktionen Ia bzw. Ib. Ihre C, H-Analysenwerte stimmen mit den für Bernsteinsäure- und Glutarsäurediäthylester berechneten überein.

Analyse:

Bernsteinsäurediäthylester, $C_8H_{14}O_4$, MG = 174.192

Berechnet: C 55.16% H 8.10%

Gefunden: C 54.91% H 8.14%

Glutarsäurediäthylester, $C_9H_{16}O_4$, MG = 188.218

Berechnet: C 57.43% H 8.57%

Gefunden: C 57.36% H 8.66%

Die Redestillation von Fraktion II im Hochvakuum führt zu 6.5 g einer gelben Flüssigkeit vom Siedepunkt $K_p 120^0/0.01$ Torr, deren C,H-Werte mit denen von Diketoazelaensäurediäthylester übereinstimmen.

Analyse: $C_{13}H_{20}O_6$, MG = 272.29

Berechnet: C 57.34% H 7.40%

Gefunden: C 57.46% H 7.73%

Ausbeute an Diketoazelaensäurediäthylester: 6.5 g, entsprechend 13.8% d.Th., bezogen auf Diketoazelaensäure. Bei einem anderen Versuch beträgt die Ausbeute 11.3% d.Th.

Ausbeute an Bernsteinsäure-Glutarsäureestergemisch: 37.6 g, entsprechend 64.9% d.Th., bezogen auf Bernsteinsäure + Glutarsäure (mittleres Molekulargewicht = 125).

Saure Verseifung der farblosen Ester.

Jeweils 10 g Ester werden ca. drei Stunden mit konzentrierter Salzsäure unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird die Lösung im Vakuum eingengt. Bei den erhaltenen Kristallisaten handelt es sich um Bernsteinsäure bzw. Glutarsäure.

Ausgangssubstanz	isolierte Säuremenge	Ausbeute	Fp _{gef.}	Fp _{Lit.}
Fraktion I ₁	6.2 g	91.2% d.Th.	187.5 ⁰	188 ⁰
Fraktion I ₃	6.3 g	89.5% d.Th.	97-99 ⁰	97-98 ⁰

Bildung der cyclischen Imide.

Je eine Probe der erhaltenen Säuren führt mit konzentrierter Ammoniaklösung nach Erhitzen zu Succinimid bzw. Glutarsäureimid. Die Reinigung erfolgt durch Sublimieren.

	Fp _{gefunden}	Fp _{Literatur}
Succinimid :	125-126 ⁰	126 ⁰
Glutarsäureimid:	150-151 ⁰	152 ⁰

Anhydridbildung.

Die höher schmelzende Säure ergibt mit überschüssigem Acetanhydrid sublimierbares Bernsteinsäureanhydrid, das die erwarteten C, H-Werte zeigt.

Analyse:

$C_4H_4O_3$	MG	Fp _{Lit.}	Fp _{gef.}	Berechnet	Gefunden
	100.07	120 ⁰	120-121 ⁰	48.01% C 4.03% H	48.05% C 4.27% H

Säurebildung.

2 g Anhydrid werden in 70 ml Wasser gelöst. Die gebildete Säure wird während 40 Stunden mit Äther perforiert.

Ausbeute: 2.1 g entsprechend 89% d.Th., bezogen auf Bernsteinsäureanhydrid. Die Säure wird in Aceton gelöst, mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und bis zu beginnender Trübe mit Petroläther versetzt. Fp 187.5⁰ (Fp_{Lit.} = 188⁰)

Analyse: $C_4H_6O_4$, MG = 118.09

Berechnet:	C	40.68%	H	5.12%
Gefunden:	C	40.49%	H	5.39%

Verseifung, Anhydridbildung und Veresterung.

Verseift man das farblose Estergemisch (Kp 41-49⁰/0.005 Torr) und behandelt die erhaltene Säure mit überschüssigem Acetanhydrid, so erhält man ein Gemisch der Anhydride (Fp ca. 80-110⁰). Bei der Umsetzung mit Äthanol werden aus 25 g Anhydrid 33.1 g Ester erhalten, die sich mit Hilfe einer Vigreux-Kolonne in Bernsteinsäure- und Glutarsäurediäthylester trennen lassen, wie die Äthoxylbestimmungen zeigen.

Oximspaltung von Lävulinsäureoxim.

Eine Lösung von 10 g Oxim (MG = 131, Fp 95-96⁰) in 100 ml Wasser wird mit Natriumbicarbonat versetzt, bis ein pH = 6 eingestellt ist. Nach Zugabe von 24 g Natriumbisulfid (MG = 104) wird die Lösung auf dem Dampfbad in etwa acht Stunden eingeeengt. Molverhältnis Oxim: Natriumbisulfid = 1:3. Die Hydrolyse erfolgt mit 10 ml konzentrierter Schwefelsäure, gelöst in 90 ml Wasser. Eine weitere Stunde wird die Lösung erwärmt, dann abgekühlt und etwa fünf Stunden mit Äther perforiert. Aus der ätherischen Lösung wird Lävulinsäure isoliert und über das Oxim (Fp = 98⁰) gereinigt.

Ausbeute: 7.2 g Lävulinsäure, entsprechend 82.6% d.Th.

Literaturverzeichnis

- (1) D.Vorländer, P.Weinstein, B. 56b (1923), 1124.
- (2) R.Fittig, A. 267 (1892), 197 ff., vgl. J.Volhard, A. 267, 78 ff.
- (3) R.Fittig, A. 256 (1890), 50 ff., 58 und 130 ff.
- (4) E.Granichstädten, F.Werner, M. 22 (1901) 333, vgl. E.Y.Spencer, G.F.Wright, [Am.] 63 (1941), 1281.
- (5) H.Hart, O.E.Curtis jr., [Am.] 78 (1956), 112.
- (6) C.Mannich, P.Schumann, B. 69 (1936), 2306 ff.
- (7) H.E.Burdick, H.Adkins, [Am.] 56 (1934), 438 und 2498.
- (8) K.Alexander, et al., [Am.] 73 (1951), 2725 ff., (Am.) 74 (1952), 4543 ff.
- (9) A.A.Ponomarev, Z.obsc.Chim. 23 (1953), 1426 ff. und 1543 ff.
- (10) A.A.Ponomarev, Doklady Akad.Nauk S.S.S.R. 87 (1952), 423 ff. u. 983 ff.
- (11) A.A.Ponomarev, Doklady Akad.Nauk S.S.S.R. 92 (1953), 975 ff.
- (12) A.A.Ponomarev, Doklady Akad.Nauk S.S.S.R. 93 (1953), 297 ff.
- (13) A.A.Ponomarev, Z.obsc.Chim. 27 (1957), Nr.1, 110 ff.
- (14) L.N.Owen, A.G.Peto, J.chem.Soc. London 1956, 1146 ff.
- (15) A.Pictet, J.Chavan, [Helv.] 9 (1926), 809, vgl. H.H.Schlubach, C.Behre, A. 508 (1934), 16 ff. Emma J.Mc Donald, R.F.Jackson, J.Research Ntl. Bur. Standards 35 (1945), 497, M.L.Wolfrom, M.Grace Blair, [Am.] 70 (1948), 2406, M.L.Wolfrom, W.W.Binkley, [Am.] 73 (1951), 3553.
- (16) M.L.Wolfrom, H.W.Hilton, W.W.Binkley, [Am.] 74 (1952), 2867.
- (17) B.Wickberg, Acta chem.scand. 8 (1954), 436.
- (18) M.L.Wolfrom, H.W.Hilton, [Am.] 74 (1952), 5334.
- (19) Ch.D.Hurd, O.E.Edwards, J.Org.Chem. 14 (1949), 680.
- (20) S.Swadesh, A.P.Dunlop, J.Org.Chem. 14 (1949), 692.
- (21) R.F.Jackson, S.M.Georgen, Bur.Standards J.Research, 3, 27 (1929), vgl. 5, 1251 (1930), 6, 709 (1931).
- (22) W.N.Haworth, H.R.L.Streight, [Helv.] 15 (1932), 693.
- (23) H.Lapin, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 244 (1957), 195, vgl. Ang. Chemie 69 (1957), 765.
- (24) H.Lettre, H.H.Inhoffen, R.Tschesche, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Enke-Verlag, Stuttgart 1954 Bd. I., 208 ff.
- (25) E.S.Rothmann, M.E.Wall, C.R.Eddy, [Am.] 74 (1952), 4013.
- (26) H.Decker, H.Felsenberg, B.41 (1908), 2997, vgl. A. 364 (1908), 37.
- (27) A.Löwenbein, W.Katz, B. 59 (1926), 1377.
- (28) R.Kuhn, H.R.Hensel, D.Weiser, A. 611 (1958), 83 ff.
- (29) J.H.Hunter, J.A.Hogg, [Am.] 71 (1949), 1924, vgl. L.Birkofer, J.Storch, B.86 (1953), 32 ff.
- (30) S.Archer, M.G.Pratt, [Am.] 66 (1944), 1658, vgl. (29).
- (31) Org.Syn. 33, 25, vgl. W.Marckwald, B.20 (1887), 2811, ferner Org.Syn.20, 55.

- (32) H.Stetter, W.Dierichs, B. 86 (1953), 693 ff.
- (33) H.Stetter, W.Dierichs, B. 85 (1952), 61 ff.
- (34) E.J.Salmi, B. 71 B (1938), 1803.
- (35) E.D.Bergmann, S.Pinchas, Rev.trav.chim. 71 (1952), 161.
- (36) G.P.Chiusoli et al., Gazzetta Chimica Italiana, Vol. 87, Fasc.I (1957) 100.
C.Mannich, B.74 (1941), 564;
N.J. Lionard, W.E.Goode, [Am.] 72 (1950), 5404 ff.;
F.Sorm, L.Solejs, Collection Czechoslov. Chem.Communs, 14 (1949),
108 ff.; W.S.Johnson, R.H.Hunt, [Am.] 72 (1950), 935 ff.
- (37) J.L.Hamonet, C.r.162 (1916), 225, A.ch. [9] 10, 26, vgl. Ch.R. Russell
et al., [Am.] 74 (1952), 4543 ff.
- (38) E.Vogel, H.Schinz, [Helv.] 33 (1950), 121.
- (39) Lennart Schotte, Arkiv För Kemi, Band 5, Nr. 49 (1953), 533 ff.
- (40) R.W.Kierstead et al., J.chem. Soc., London, 33 (1952), 3610.
- (41) A.W.Johnson, J.chem.Soc., London, (1946), 1013.
- (42) R.Fittig, A.256, 50, 126.
- (43) P.Karrer et al., [Helv.] (1945), 1181 und 1185, [Helv.] (1946), 1836.
G.Pictet, P.Karrer, [Helv.] (1954), 1720.
- (44) T.L.Cairns, B.E.Englund, J.org.Chem. 21 (1956), 140;
Patente A.P. 2691282, A.P. 2675402.
- (45) L.Ruzicka, [Helv.] 17 (1934), 183 ff.,
C.T. Blood, R.P.Linstead, J.chem.Soc., London (1952), 2255 ff.
- (46) H.Franzen et al., B.54 (1921), 862 ff., B.46 (1913), 3965.
- (47) H.v.Pechmann, N.V.Sidgwick, B.37 (1904), 3816 ff.
- (48) R.Engl, Dissertation München 1959.
- (49) A.H.Blatt, Chem.Rev. 12 (1933), 215; B.Jones, Chem.Rev. 35 (1944), 335.
- (50) H.Stetter, M.Coenen, B. 87 (1954), 869.
- (51) T.Purdie, W.Marshall, J.chem.Soc., London, 59 (1891), 476.
- (52) K.Ziegler, A.551 (1942), 109, 118.
- (53) N.J.Leonard, W.E.Goode, [Am.] 72 (1950), 5404 ff.
- (54) Siehe (47), ferner P.Bruylants, Bl.Acad.Belgique [5] 9, 38 und [5] 7, 252.
- (55) W.Hückel, A.441 (1925), 30; A.474, 135 (1929).
- (56) A.T.Blomquist et al., [Am.] 74 (1952), 4203.
- (57) L.Claissen, B.29 (1896), 1005; B.40 (1907), 3903.
- (58) E.D.Bergmann, Z.Pelchowicz, [Am.] 75 (1953), 4281 ff., vgl.
A.Reissert, B.46 (1913), 1487, C.Graebe, P.Juillard, A.242 (1887),
214, 246.
- (59) V.L.Hansley, [Am.] 57 (1935), 2303.
- (60) Org.Syn., Coll.Vol. II, 115, Note 3.
- (61) C.S.Marvel, A.L.Tanenbaum, [Am.] 44 (1922), 2647,
R.Bäumler et al., DRP. 741 687.

- (62) G. Mac Donald Bennett, A.L.Hock, J.chem.Soc., London (1927), 472 ff.
- (63) C.Weygand, Org.chem.Experimentierkunst (1948), 582.
- (64) E.de Barry-Barnett, C.A.Lawrence, J.chem.Soc.London (1935), 1106.
- (65) Org.Syn. 32, 41.
- (66) H.Moureu et al., Bl. (1948), 96 ff.
- (67) H.Henecka, Houben-Weyl, Bd.VIII, 396.
- (68) L.Gattermann, Die Praxis des org.Chemikers, 1948, 263.

Lebenslauf

1930 wurde ich in Düsseldorf geboren. Dort besuchte ich ab 1936 die Schule. Von 1943 bis 1945 wohnte ich wegen der Kriegereignisse in Halberstadt am Harz. Durch den Krieg verlor ich ausser drei meiner Geschwister auch meinen Vater, der als Löschmeister bei einer Werkfeuerwehr beschäftigt war. Nach dem Krieg arbeitete ich vorübergehend in der Landwirtschaft, dann schloss ich zunächst meine Schulausbildung mit dem Zeugnis der Mittleren Reife ab. 1947 begann ich eine Laborantenlehre. Ab 1948 bereitete ich mich nebenberuflich in einer Abendschule auf das Abitur vor, das ich im Herbst 1950 zur gleichen Zeit mit der Laborantenprüfung ablegte. Anschliessend liess ich mich an der Universität Köln einschreiben, blieb aber während des ersten Semesters berufstätig. Für das Sommersemester 1951 wurde ich an der Universität Bonn zum Chemiestudium zugelassen. Hier legte ich Ende des Sommersemesters 1955 das Diplom-Chemiker-Hauptexamen ab. Meine Diplom- und Doktorarbeit fertigte ich bis Oktober 1958 unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Stetter im Institut für Organische Chemie der Universität München an. Seit Beginn des Wintersemesters 1957/58 bin ich in dem genannten Institut mit einer Assistententätigkeit beauftragt.

